

THÈSES

PRÉSENTÉES

à la Faculté des Sciences
de l'Université de Lyon

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Annie GROUILLER

Ingénieur E. S. C. I. L.

Licenciée ès Sciences

Attachée de Recherche au C. N. R. S.

1^{re} THÈSE : Contribution à la Chimie des Flavonols.

2^e THÈSE : Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 15 Juillet 1965 devant la Commission d'Examen :

MM. J. COLONGE, Président

J. CHOPIN

H. PACHECO

C. MENTZER, Membre invité

} Membres du Jury

THÈSES

PRÉSENTÉES

à la Faculté des Sciences
de l'Université de Lyon

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Annie GROUILLER

Ingénieur E. S. C. I. L.

Licenciée ès Sciences

Attachée de Recherche au C. N. R. S.

1^{re} THÈSE : Contribution à la Chimie des Flavonols.

2^e THÈSE : Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 15 Juillet 1965 devant la Commission d'Examen :

MM. J. COLONGE, Président

J. CHOPIN

H. PACHECO

C. MENTZER, Membre invité

} Membres du Jury



UNIVERSITE DE LYON - FACULTE DES SCIENCES.

Doyens honoraires.

MM. LONGCHAMBON, MOUSSA, GAUTHIER Henri.

Professeurs honoraires.

MM. LOCQUIN, de LARAMBERGUE, SOLLAUD, MENTZER, MOUSSA, JAFFARD, EYRAUD Henri, DEJARDIN, VIRET.

Doyen.

M. BRACONNIER.

Assesseurs.

MM. MESNARD
BOIDIN.

Professeurs.

MM. LONGCHAMBON	Minéralogie
PRETTRE	Chimie industrielle
COURTY	Chimie-Physique
KUHNER	Botanique
MALECOT	Mécanique rationnelle et appliquée
PARIS	Chimie minérale
AUMERAS	Chimie générale II
COLONGE	Chimie organique
JAININ	Physique générale
FLANDRIN	Géologie appliquée
BERNARD	Physique industrielle
DUFAY Jean	Astronomie
NIGON	Zoologie expérimentale
GAUTHIER Henri	Géologie générale
WAUTIER	Zoologie
CHOPIN	Chimie biologique
CUEILLERON	Chimie
BRACONNIER	Calcul différentiel et intégral
EYRAUD Charles	Chimie-physique appliquée
SARAZIN	Physique nucléaire
BOIDIN	Microbiologie et Mycologie
PERES	Physiologie
MESNARD	Electronique
GRANDMONTAGNE	Physique
BOUTILLIER	Minéralogie
LAFOUCRIERE	Physique nucléaire théorique
DREUX	Chimie organique
TEICHNER	Chimie industrielle
PAVANS de CECCATTY	Zoologie

MM.	MERLIN	Chimie analytique
	DUFAY Maurice	Physique de l'Atmosphère
	PHILBERT	Physique nucléaire
	COHEN-ADAD	Chimie
	DAVID Louis	Géologie générale
	CHANEL	Psychophysiologie
	MAURY	Méthodes mathématiques de la physique
	DEPRAZ	Physique nucléaire
	GAUTHIER Jean	Chimie
	GAUME	Physique expérimentale

Professeurs sans chaire.

MM.	FERON	Mathématiques
	LAFORGUE	Physique
	LEGAY	Zoologie expérimentale S. P. C. N.
	UZAN	Physique S. P. C. N.
	CHENEVOY	Géologie appliquée
	GINET	Zoologie
	ASCH	Physique
	MICHEL Pierre	Minéralogie
	DUCET	Biologie végétale
Mle	MAITROT	Physique
MM.	GEVIN	Géologie générale
	PONASSE	Mathématiques
	d'INCAN	Physique
	LEFEBVRE	Mathématiques
	PERNET	Mathématiques
	CHERY	Physique
	BERGEON	Physique C. S. U.
Mle	GAUTHERON	Chimie biologique
MM.	DESCOTES	Chimie organique
	ERBEIA	Physique
Mme	ERICSON	Physique générale
M.	LEMOIGNE	Botanique.

Maîtres de Conférences.

MM.	MARTEL	Mécanique
	MATHIEU	Mécanique des Fluides
	PICARD Philippe	Mathématiques
	DEMARCO	Géologie générale

MM.	MICHEL Georges	Biochimie
	LEBRETON	Biologie végétale
	DAVID Jean	Biologie animale
	TOUSSET	Chimie propédeutique
	FEUVRAIS	Physique Electricité
	PICARD Claude	Mathématiques
	SCHMITT	Physique M. P. C.
	LAURENT	Chimie organique
	ROT	Mathématiques
	BETHOUX	Mathématiques T. M. P.
Mle	CALAIS	Mathématiques C. S. U.
M.	GUSAKOW	Physique
Mle	THOMAS	Chimie minérale.

Maître de Conférences adjoint.

M.	PIERRON	Chimie
----	---------	--------

Conseiller Administratif.

M.	BURNET
----	--------

Secrétaire Principal Honoraire.

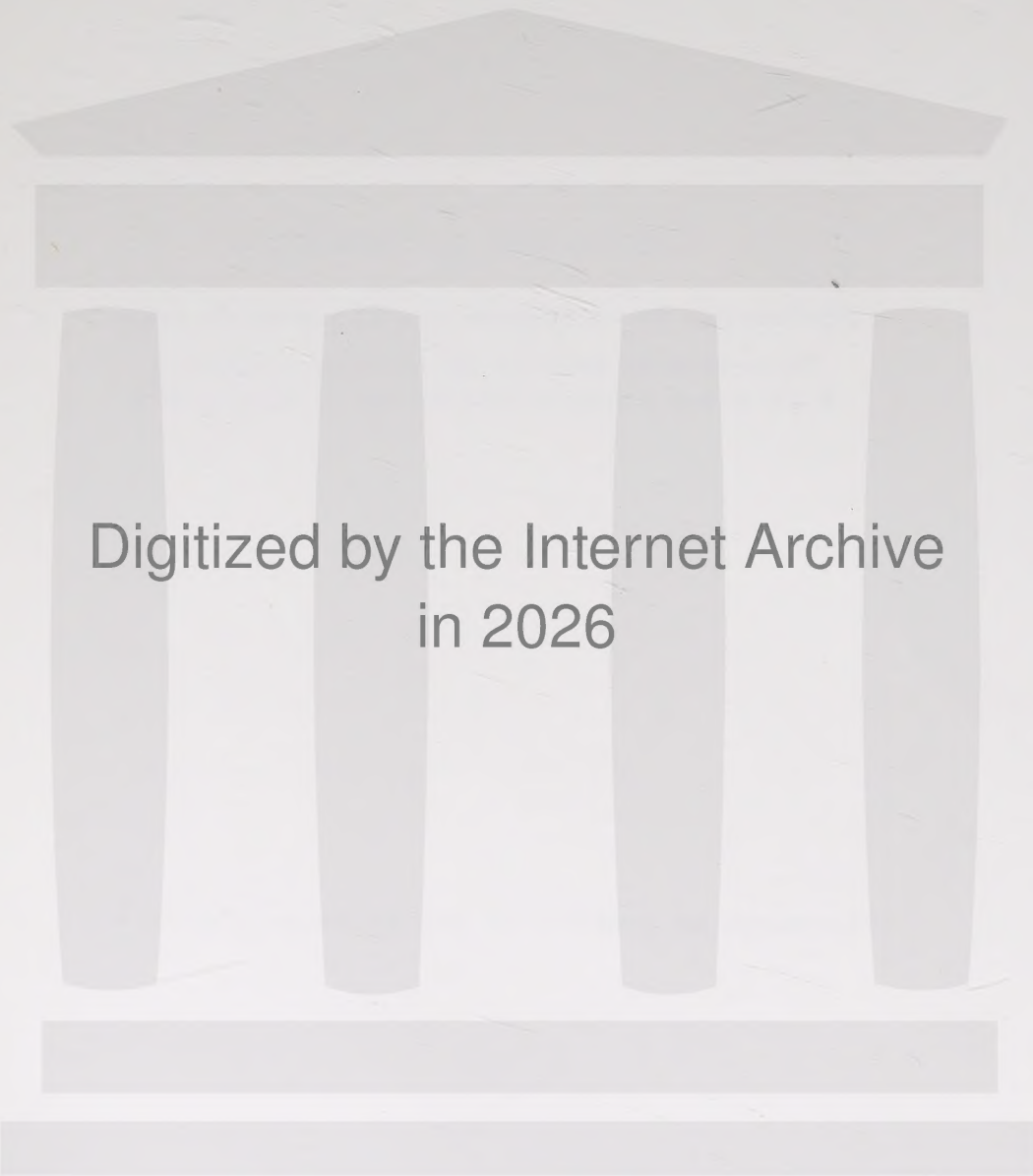
M.	ROUX.
----	-------

A MONSIEUR H. PACHECO

Professeur de la Faculté des Sciences de Lyon

Directeur du Service de Chimie biologique
à l'Institut National des Sciences Appliquées

Hommage de profonde et respectueuse gratitude.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553409_0042

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Astronome à l'Observatoire de Lyon
Docteur ès Sciences Mathématiques

A MA MERE

à qui je dois tant

A NOTRE FAMILLE

AVANT - PROPOS

=====

Le présent travail a été effectué de 1960 à 1965 d'abord au Laboratoire de Chimie biologique de la Faculté des Sciences de Lyon, puis dans le Service de Chimie biologique de l'Institut national des Sciences appliquées de Lyon.

Avant de l'exposer, nous tenons à exprimer à Monsieur le Professeur H. PACHECO notre profonde reconnaissance pour la constante et bienveillante attention avec laquelle il a guidé et conseillé nos travaux, et pour l'enthousiasme qu'il nous a communiqué dans la voie de la Recherche.

Nous présentons nos respectueux remerciements à Monsieur le Professeur J. COLONGE, Directeur de l'Ecole supérieure de Chimie industrielle de Lyon, qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider notre Jury. Qu'il nous permette de lui exprimer notre gratitude pour l'enseignement fructueux qu'il nous a dispensé, pour la bienveillance et l'intérêt qu'il nous a toujours témoignés.

Nous remercions très vivement Monsieur le Professeur J. CHOPIN qui a accepté de faire partie de notre Jury, et dont la compétence scientifique dans le domaine des composés flavoniques en a fait un conseiller judicieux pour la présentation de ce travail.

Que Monsieur le Professeur C. MENTZER, Professeur au Museum national d'Histoire naturelle, qui fut le promoteur, avant son départ de Lyon, de cette voie de recherche, nous permette de lui témoigner notre vive et respectueuse gratitude pour l'intérêt et les encouragements qu'il a toujours manifestés au cours de la réalisation de ce travail.

Nous tenons aussi à remercier Monsieur J. JACQUES, Directeur de Recherche au C.N.R.S., pour son intervention critique lors de notre communication à la Journée de Chimie organique à Lyon,

le 20 Novembre 1964 : elle nous a suggéré l'apport de quelques précisions dans l'orientation de la synthèse de certains de nos composés.

Nos remerciements très reconnaissants vont également à Monsieur le Professeur J. DREUX, notre parrain au C.N.R.S., qui a suivi, conseillé et encouragé notre travail.

Nous adressons aussi nos remerciements au Centre national de la Recherche scientifique dont l'aide matérielle a permis la réalisation de ce travail, et au personnel du laboratoire C.N.R.S. de Microanalyse de la Chaire de Chimie organique de la Faculté des Sciences de Lyon pour sa bienveillante et dévouée collaboration.

Que nos camarades de laboratoire trouvent ici le témoignage de notre sincère sympathie.

-oOo-

INTRODUCTION

=====

GENERALITES SUR LES COMPOSES FLAVONIQUES.

Les composés flavoniques, substances très répandues dans le règne végétal, ont un squelette carboné de base en C_{15} présentant l'enchaînement $C_6 - C_3 - C_6$. Le chaînon en C_3 qui relie les deux noyaux benzéniques peut avoir un degré d'oxydation plus ou moins élevé, en fonction duquel peut s'établir la classification suivante par ordre décroissant (tableau I) :

a) flavonol (I)

b) flavone (II), isoflavone (III), hydroxy-3 flavanone ou flavanonol (IV), hydroxy-2 isoflavanone (V).

A ce groupe peuvent être rattachées les anthocyanes (ou cation flavylum VI), les hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3 (VII) et les aures (VIII), substances d'étude plus récente.

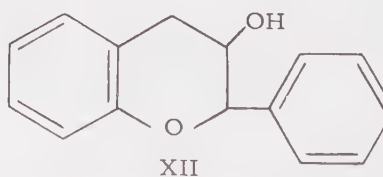
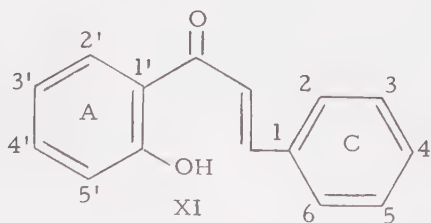
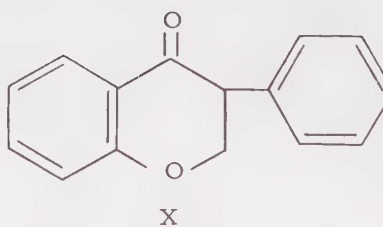
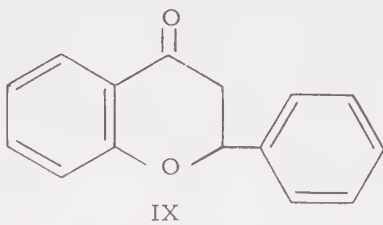
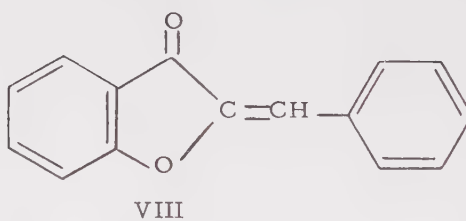
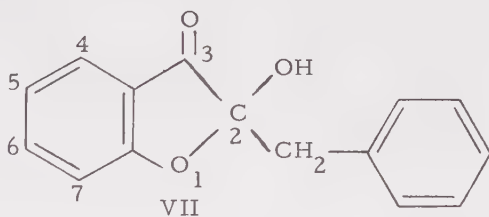
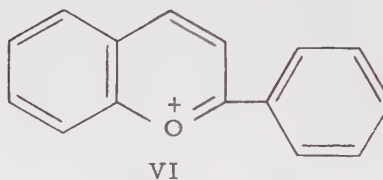
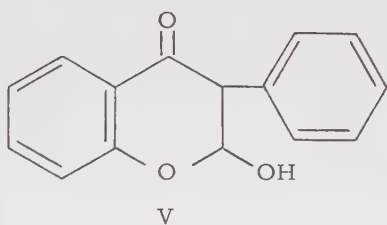
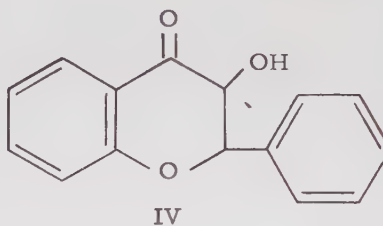
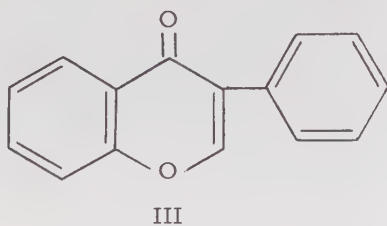
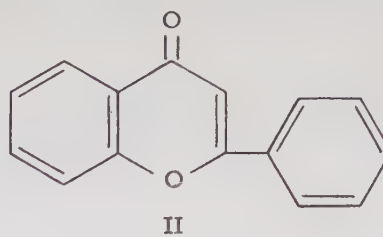
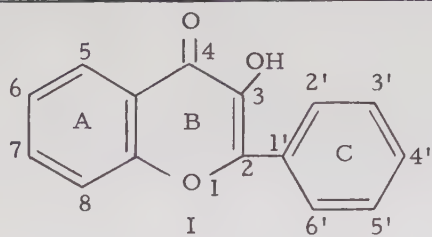
c) flavanone (IX), isoflavanone (X), chalcone (XI)

d) hydroxy-3 flavane ou "catéchine" (XII).

Tous ces composés flavoniques ont des relations entre eux: par exemple, une chalcone est isomère d'une flavanone par ouverture de l'hétérocycle, ce qui explique la facile interconversion d'une forme dans l'autre ; une flavanone peut être convertie en flavanonol par hydroxylation en position 3, un flavanonol en flavonol par déshydrogénation, ou en flavone par déshydratation, etc...

Par contre, les propriétés d'un composé flavonique déterminé sont souvent fonction de la nature et de la position de ses substituants parmi lesquels les plus fréquemment rencontrés sont certainement les radicaux hydroxyle, méthoxyle et glucosyloxy. Parfois ces substituants sont caractéristiques d'une famille de plantes.

TABLEAU I



LES GLUCOSIDES DE FLAVONOLS.

Une classe de composés flavoniques naturels particulièrement intéressante est celle des glucosides de flavonols. Chaque année, grâce à l'essor de nouvelles méthodes de séparation, le nombre de ces glucosides isolés de végétaux s'accroît. Les plus répandus sont certainement les glucosyl-3 et glucosyloxy-7 flavonols*, généralement polyhydroxylés, avec notamment un groupement oxhydryle en 5, ce qui confère au noyau A le type phloroglucique. Les tableaux II et III présentent quelques représentants de ces glucosides désignés par leur nom vulgaire. Le tableau IV donne la liste de quelques diglucosides de flavonols.

* La nomenclature exacte serait : β -D - glucopyranosyl-3 flavonol et β -D - glucopyranosyloxy-7 flavonol.

Tableau II : glucosyloxy-7 flavonols

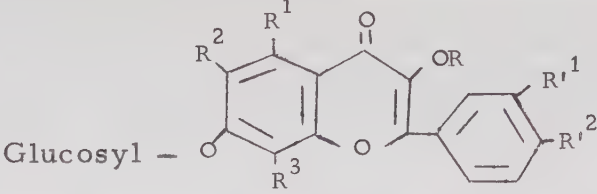
 Glucosyl -							
R	R ¹	R ²	R ³	R' ¹	R' ²	Nom	réf.
H	OH	H	H	H	OH	Glucosyl-7 kaempférol ou populnine	(22)
H	OH	H	H	H	OCH ₃	Glucosyl-7 kaempféride ou muménine	(22)
H	OH	H	H	OH	OH	Glucosyl-7 quercétine ou querciméritrine	(22)
H	OH	OH	H	OH	OH	Quercétagitrine	(47)
H	OH	H	OH	H	OH	Herbacitrine	(22)
H	OH	H	OH	OH	OH	Gossypitrine	(22)
CH ₃	OH	OCH ₃	H	OH	OCH ₃	Centaauréine	(16)
H	OH	OCH ₃	H	OH	OH	Patulitrine	(22)
H	OH	H	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H	OH	Glucosyl-7 nor-icari- tine ou amurensine	(22)
CH ₃	OH	OCH ₃	H	OCH ₃	OH	Jacéine	(17)

Tableau III : glucosyl-3 flavonols

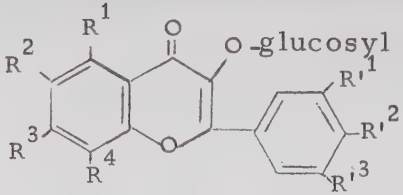
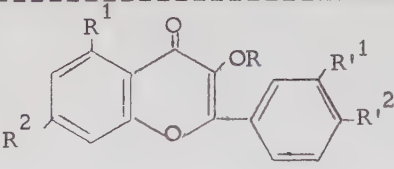
								
R¹	R²	R³	R⁴	R'¹	R'²	R'³	Nom	Réf.
OH	H	OH	H	H	OH	H	Glucosyl-3 kaempférol ou astragaline	(22)
OH	H	OH	H	OH	OH	H	Glucosyl-3 quercétine ou isoquercitrine	(22)
OH	H	OH	H	OH	OCH₃	H	Glucosyl-3 méthyl-4' quercétine ou tamarixine	(22)
OH	H	OH	H	OCH₃	OH	H	Glucosyl-3 isorhamnétine	(57)
OH	H	OH	OH	OH	OH	OH	Gossytrine	(57)
OH	H	OH	OH	OH	OH	OH	Hibiscitrine	(22)
OH	OH	OH	H	OH	OH	H	Glucosyl-3 quercétagétine ou tagétiine	(22)

Tableau IV : diglucosides de flavonols

						G1. = glucosyl
R	R ¹	R ²	R' ¹	R' ²	Nom	Réf.
H	OH	O.G1. G1.	H	OH	Diglucosyl-7 kaempférol ou équisétrine	(47)
H	OH	O.G1. G1.	OCH ₃	OH	Diglucosyl-7 isorhamnétine	(57)
G1. G1.	OH	OH	H	OH	Diglucosyl-3 kaempférol	(30)
G1. G1.	OH	OH	OH	OH	Diglucosyl-3 quercétine ou mératine	(22)
G1.	OH	O.G1.	H	OH	Diglucosyl-3, 7 kaempférol ou paeonoside	(57)
G1.	OH	O.G1.	OH	OH	Diglucosyl-3, 7 quercétine	(57)
H	OH	O.G1.	OH	O.G1	Diglucosyl-7, 4' quercétine	(31)
G1.	OH	OH	O.G1.	OH	Diglucosyl-3, 3' quercétine	(93)
G1.	OH	OH	OCH ₃	O.G1	Diglucosyl-3, 4' méthyl-3' quercétine ou dactyline	(22)

A l'image des autres composés flavoniques, les glucosides de flavonols ont été isolés surtout des feuilles d'arbres, des plantes à fleurs et des fougères, à l'exception de quelques-uns qui ont été trouvés dans des algues unicellulaires.

Par contre une plante peut renfermer différents glucosides du même flavonol ou bien les glucosides de deux ou plusieurs flavonols. La répartition dans la plante est en général la suivante : la concentration en glucosides de flavonols est élevée dans les pétales des fleurs et dans les feuilles ; elle est moindre dans les fruits, les racines, les écorces et le bois.

Les glucosides de flavonols ont un intérêt biologique chez l'animal : ils manifestent une action vitaminique P qui se traduit notamment chez l'être humain par une augmentation de la résistance des vaisseaux capillaires.

Il se pourrait aussi que les glucosides de flavonols jouent un rôle dans la physiologie des algues unicellulaires : en effet, MOEWUS et DEULOFEU (58) ont mis en évidence l'existence, dans des algues, d'un système biochimique constitué de deux hétérosides flavoniques, de structure très voisine, mais d'action antagoniste vis-à-vis de la fécondation : l'un, la rutine ou rhamnoglucosyl-3 quercétine l'inhibe, tandis que l'autre, la diméthyl-7,4' rutine, la rétablit en présence de rutine. Mais cet exemple d'intervention d'hétérosides flavoniques dans la reproduction des algues est le seul connu jusqu'à présent.

Si le rôle joué par les glucosides de flavonols dans les plantes est encore mal défini, il en est de même de leur biogénèse. Plusieurs auteurs ont dosé le taux d'incorporation de divers composés dans la quercétine, obtenue par hydrolyse de la rhamnoglucosyl-3 quercétine ou rutine extraite du sarrazin. Ils ont montré que les composés incorporés sont principalement l'acide shikimique, et différentes unités en C_6-C_3 qui, par ordre décroissant d'incorporation, sont : la phénylalanine, l'acide cinnamique et l'acide p. hydroxy-cinnamique ; puis l'acide caféique, l'acide férulique, etc... (9) (91).

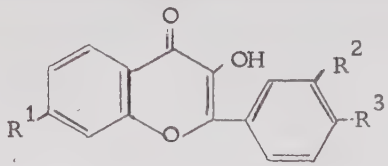
En dehors de ce domaine de recherche, un travail important restait à accomplir sur la synthèse chimique des glucosides de flavonols. En effet, si un grand nombre de ces composés a été isolé des végétaux, seulement quelques-uns ont été synthétisés, et encore par des méthodes qui conduisent le plus souvent à des glucosides non naturels :

a) JERZMANOWSKA et MICHALSKA condensent, en présence d'oxyde d'argent actif, l' α acétobromoglucose dissous dans le benzène avec un flavonol dissous dans la quinoléine (41) : cette méthode est une variante de celle de KOENIGS-KNORR et implique, pour que le radical glucosyle se greffe sélectivement sur un oxhydryle déterminé, que les autres oxhydryles soient bloqués. Les auteurs les protègent avec des groupements méthyles. Or les procédés de déméthylation (BrH , Cl_3Al , IH , chlorhydrate de pyridine) sont traumatisants et coupent les restes glucosyles, de telle sorte qu'il est impossible, dans la pratique, d'accéder à des glucosides de flavonols possédant des oxhydryles libres, donc à la grande majorité des glucosides de flavonols naturels.

b) Dans deux cas, on est arrivé à orienter le greffage d'un sucre sur l'oxhydryle en 3 d'un flavonol possédant plusieurs oxhydryles libres. ICE et WENDER ont réalisé la synthèse de l'isoquercitrine ou β -D glucosyloxy-3 tétrahydroxy-5, 7, 3', 4' flavone, en condensant le sel de potassium de la quercétine, obtenu par action de l'acétate de potassium sur la quercétine, avec l' α acétobromoglucose, au sein de l'ammoniac liquide (39). Plus tard, deux auteurs russes ont effectué de la même manière la synthèse de la rutine ou β -D rhamnoglucosyloxy-3 tétrahydroxy-5, 7, 3', 4' flavone (80). Cette technique est élégante car elle ne nécessite aucun blocage préalable des oxhydryles ; mais elle paraît limitée à la glucosylation en 3 et peut-être au cas de la quercétine.

c) REICHEL et STEUDEL (74), puis REICHEL et MARCHAND (75) ont réussi à obtenir plusieurs glucosides de flavonols, énumérés dans le tableau V, en traitant les glucosides d'hydroxy-2' chalcones correspondants par l'eau oxygénée, en milieu alcalin, à température ambiante. Dans ces conditions opératoires, le glucose n'est pas attaqué par l'eau oxygénée. Toutefois ce procédé n'avait permis d'accéder, semble-t-il, qu'à des glucosides de flavonols non hydroxylés en 5. De tels glucosides n'ont pas encore été isolés des végétaux.

Tableau V : glucosides de flavonols synthétisés
par REICHEL et ses Collaborateurs.

 G1 = glucosyl				
R ¹	R ²	R ³	Dénomination	Réf.
- O.G1.	H	H	Glucosyloxy-7 flavonol	(74)
- O.G1.	OH	OCH ₃	Glucosyloxy-7 hydroxy-3' méthoxy-4' flavonol	(74)
- O.G1.	- O.G1.	OCH ₃	Diglucosyloxy-7, 3' méthoxy-4' flavonol	(75)
H	OH	- O.G1.	Glucosyloxy-4' hydroxy-3' flavonol	(75)

ORIENTATION DE NOTRE TRAVAIL

En raison du champ d'application relativement limité de ces procédés de synthèse, il nous a paru intéressant de diriger notre travail vers l'élaboration de méthodes générales de synthèse de glucosides de flavonols. L'acquisition de ces méthodes se révélait indispensable dans deux cas :

- d'une part, pour vérifier par synthèse totale la structure de plusieurs glucosides de flavonols isolés de végétaux,

- d'autre part, pour élucider la filiation biogénétique de ces composés dans la plante. En effet, ces études biogénétiques se font principalement à l'aide de molécules marquées au carbone 14 et suivant deux manières : en synthétisant des composés inertes dans le but de diluer des composés marqués ; ou bien en synthétisant directement des composés marqués qu'on injecte ensuite dans la plante et dont on suit l'évolution. Pour réaliser ces deux types d'expériences, il est nécessaire de mettre au point préalablement une ou plusieurs méthodes précises de synthèse et de déterminer les facteurs et les stades intermédiaires qui les régissent.

Les réactions mises en jeu dans les synthèses permettent aussi parfois d'avoir une idée des processus enzymatiques susceptibles d'intervenir dans une plante. Par exemple, la conversion chimique d'un glucoside de flavanone en glucoside de flavonol en passant par le stade intermédiaire glucoside de flavanonol peut donner une image de la conversion réalisée dans la plante.

Nous avons effectué la synthèse des glucosides de flavonols selon deux méthodes :

- synthèse de glucosyloxy-7 flavonols par hydroxylation des glucosyloxy-7 flavanones correspondantes en glucosyloxy-7 flavonols et déshydrogénation de ceux-ci.

- synthèse de glucosyloxy-7 flavonols et de diglucosyloxy-3, 7 flavones, en trois étapes principales :

. condensation d'un acétohalogénose, l' α bromo-tétracétyl-2, 3, 4, 6 D glucopyrannose avec un flavonol dont les oxhydyles en 5 et 7 ou en 3, 5 et 7 sont libres, tandis que les autres oxhydyles sont benzylés.

. débenzylation du glucoside de flavonol ainsi obtenu par hydrogénolyse.

et enfin, désacétylation par hydrolyse alcaline.

En outre, les différents flavonols benzylés, synthétisés en vue de ce deuxième procédé, ont été aussi utilisés à la préparation de plusieurs mono et di-O- méthyl flavonols, la plupart inconnus jusqu'alors et de diversité suffisamment grande pour nous permettre une étude comparative de leurs propriétés spectrales dans l'ultraviolet et l'infrarouge.

L'exposé de notre travail comportera donc quatre chapitres :

- Synthèse de glucosyloxy-7 hydroxy-5 et diglucosyloxy-5, 7 flavanones.

- Synthèse de glucosyloxy-7 hydroxy-5 flavonols à partir des glucosyloxy-7 flavanones.

- Synthèse de mono et di-O-méthyl flavonols ; étude de leurs propriétés spectrales.

- Synthèse de glucosyloxy-7 flavonols et de diglucosyloxy-3, 7 flavones à partir de flavonols benzylés.

C H A P I T R E I

=====

SYNTHESE DE GLUCOSYLOXY-7 HYDROXY-5 et DIGLUCOSYLOXY-5, 7 FLAVANONES

1.1. Introduction.

Un des buts de notre travail a été la mise au point d'une méthode de synthèse de glucosyloxy-7 flavonols dont le noyau A est de type phloroglucique, par hydroxylation des glucosyloxy-7 flavanones correspondantes (tableau I, VII) en glucosyloxy-7 flavanonols et déshydrogénation de ceux-ci. Cet ensemble de réactions représente une généralisation du procédé utilisé par PACHECO, lors de la synthèse du dihydroxy-5, 4' β -D glucosyloxy-7 flavonol plus communément appelé glucosyl-7 kaempférol (62). Ce procédé dérive d'ailleurs lui-même de la réaction d'Algar - Flynn - Oyamada (A.F.O.) puisqu'il fait intervenir l'action de l'eau oxygénée en milieu alcalin sur une glucosyloxy-7 flavanone, la prunine (VII, $R^1 = H$, $R^2 = OH$), c'est-à-dire en réalité sur une glucosyloxy-4' hydroxy-2' chalcone (VIII, $R^1 = H$, $R^2 = OH$), puisque le glucoside de flavanone est ouvert en glucoside de chalcone, en présence d'ions OH^- ; or, dès 1934, Algar et Flynn d'une part (1) et Oyamada d'autre part (61) mettaient en évidence la transformation d'hydroxy-2' chalcones en flavonols par action de l'eau oxygénée alcaline. Plus tard d'autres auteurs ont repris cette réaction ; REICHEL et ses Collaborateurs notamment l'ont appliquée à différentes glucosyloxy-4' hydroxy-2' chalcones dérivant de la résorcine et ont obtenu directement les glucosyloxy-7 flavonols correspondants (74) (75).

En nous basant sur ces différents résultats, il nous paraissait possible de réaliser la synthèse totale de plusieurs glucosyloxy-7 flavonols dérivant de la phloroglucine à partir des dihydroxy-2', 6' glucosyloxy-4' chalcones correspondantes VIII ; notamment nous pensions compléter le travail de PACHECO par la synthèse totale du glucosyl-7 kaempférol à partir de la glucosyloxy-4' trihydroxy-4, 2', 6' chalcone (VIII₁,

$R^1 = H$, $R^2 = OH$), d'autant plus que ce glucoside de chalcone, ainsi que deux autres glucosides (tableau I : VIII₂, $R^1 = H$, $R^2 = OCH_3$ et VIII₃, $R^1 = OH$, $R^2 = OCH_3$) avaient déjà été synthétisés par ZEMPLÉN et BOGNAR (96) (97) (98) ; du moins, comme nous le verrons par la suite, ils croyaient avoir obtenu le dérivé monoglucosylé en 4' de ces chalcones.

Contrairement à notre attente, ces trois glucosides de chalcones synthétisés selon ZEMPLÉN et répondant théoriquement aux formules VIII₁, VIII₂ et VIII₃, ne nous ont pas conduit, par action de l'eau oxygénée alcaline, aux glucosyloxy-7 flavonols correspondants. Il semblait donc y avoir une différence entre la dihydroxy-2', 6' glucosyloxy-4' chalcone synthétique et celle provenant de l'ouverture en milieu alcalin d'une glucosyloxy-7 flavanone, comme la prunine par exemple.

TABLEAU I

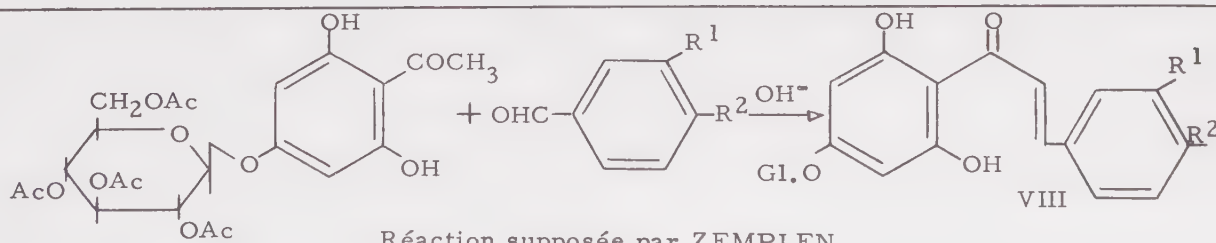
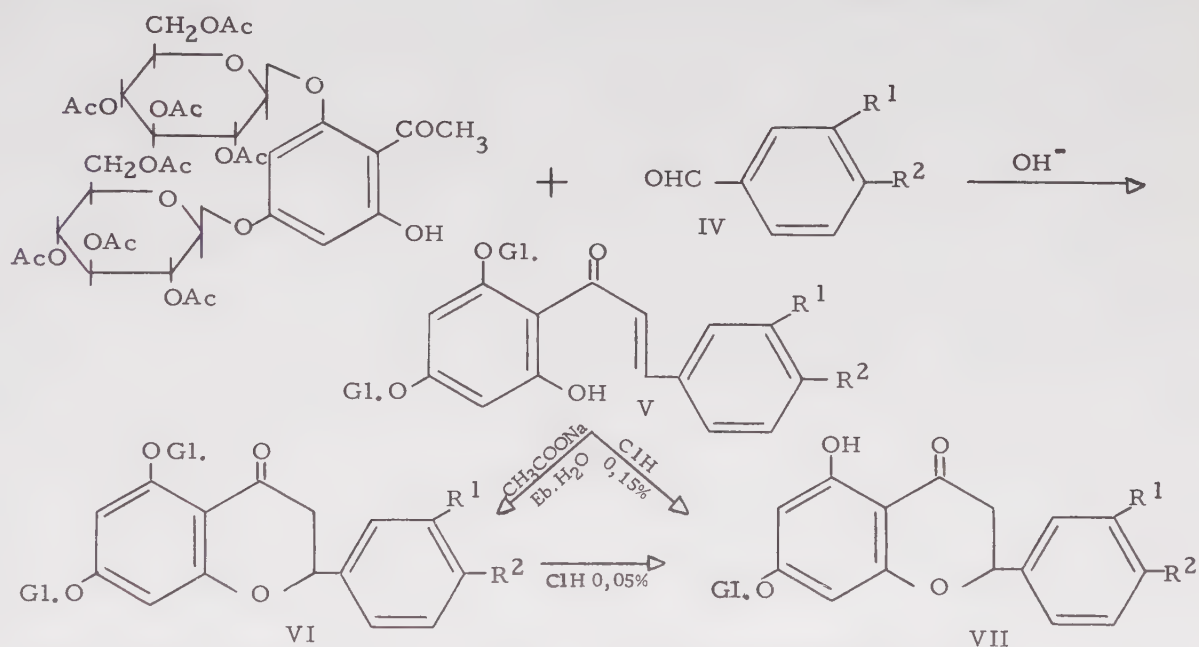
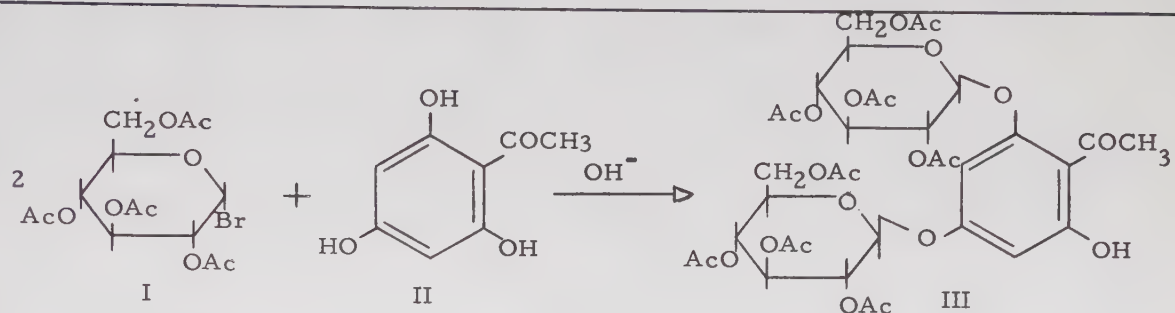
1) $R^1 = H$, $R^2 = OH$

2) $R^1 = H$, $R^2 = OCH_3$

3) $R^1 = OH$, $R^2 = OCH_3$

Ac = - COCH₃

Gl. = glucosyl



Réaction supposée par ZEMPLÉN

1.2. Comparaison entre les glucosyloxy-4' chalcones synthétisées selon ZEMPLÉN et celles provenant de l'ouverture en milieu alcalin des glucosyloxy-7 flavanones correspondantes.

En comparant les deux types de glucosyloxy-4' chalcones, nous avons observé :

- une différence spectrale en milieu alcalin (Tableau II)
- une différence dans l'aptitude à la cyclisation en glucosyloxy-7 flavanone. Notre étude a surtout porté sur la glucosyloxy-4' trihydroxy-4,2', 6' chalcone car nous avons à notre disposition en quantité suffisante la glucosyloxy-7 flavanone correspondante : la prunine naturelle. La prunine (VII_1 , $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{OH}$), s'ouvre à température ambiante en glucosyloxy-4' trihydroxy-4,2', 6' chalcone dont l'existence est prouvée par la coloration orangée de la solution et le spectre ultraviolet caractérisé par une bande d'absorption à $375 \text{ m}\mu$. Cette réaction est réversible dans une zone de pH inférieurs à 7, comme le prouvent les variations spectrales en ultraviolet et la chromatographie sur papier. Une étude systématique de l'influence du pH sur cette cyclisation a été faite. Des solutions tampons de différents pH (acide citrique 0,1 M + phosphate disodique 0,2 M) ont été préparées (tableau III). A 10 cm^3 de solution tampon est ajouté $0,2 \text{ cm}^3$ d'une solution de 10 mg de prunine dans 10 cm^3 NaOH 1 %. La vitesse de cyclisation est suivie en fonction du temps, pendant 48 heures par spectrophotométrie ultraviolette en mesurant l'absorption à $284 \text{ m}\mu$ (cette longueur d'onde correspond au maximum d'absorption de la prunine). La vitesse de cyclisation importante à pH 7 diminue avec le pH (fig. I). Notons qu'il s'agit seulement de mesures comparatives et approchées, car le pH décale le maximum et de plus, il reste en solution un mélange flavanone-chalcone. L'absorption à $284 \text{ m}\mu$ due à la chalcone n'est pas déduite. Toutefois cette absorption est faible. Ce phénomène d'ouverture et de cyclisation réversible avait déjà été constaté par ailleurs avec d'autres glucosyloxy-7 flavanones naturelles : isosakuranine, naringine, hespéridine (86).

Tableau n° II : spectres U V en milieu alcalin
(solution de NaOH 1 %)

Composés	λ max. en $m\mu$	$\log_{10}\epsilon$
Glucosyloxy-4' trihydroxy-4, 2', 6' chalcone provenant de l'ouverture de la prunipe (VII ₁ , R ¹ = H, R ² = OH)	375	4,38
Même glucoside de chalcone synthétique (VIII ₁ , R ¹ = H, R ² = OH)	390	4,12
Dihydroxy-2', 6' glucosyloxy-4' méthoxy-4 chalcone provenant de l'ouverture de l'isosakuranine (VII ₂ , R ¹ = H, R ² = OCH ₃)	320	4,09
Même glucoside de chalcone synthétique (VIII ₂ , R ¹ = H, R ² = OCH ₃)	328	4,21

Tableau n° III

Tubes	pH	Acide citrique 0,1 M	Phosphate disodique 0,2 M PO ₄ HNa ₂ , 12 H ₂ O.
1	3	8 cm ³	2 cm ³
2	4	6, 1	3, 9
3	4,8	5	5
4	5,8	4	6
5	7	1,8	8, 2

Par contre, nous avons observé que les glucosyloxy-4' chalcones synthétiques, répondant théoriquement aux formules VIII₁, VIII₂ et VIII₃, placées dans les mêmes conditions de pH, ne conduisaient pas aux glucosyloxy-7 flavanones correspondantes. A première vue, nous avons attribué ces différences de propriétés entre glucosides de chalcones synthétiques et glucosides de chalcones provenant de l'ouverture en milieu alcalin des glucosides de flavanones à une différence de configuration de la double liaison qui entraînerait aussi une différence de réactivité vis-à-vis de l'eau oxygénée (63) (24).

Devant ces difficultés, nous avons eu l'idée, pour réaliser la synthèse des glucosyloxy-7 flavonols, de traiter par l'eau oxygénée, non pas des glucosyloxy-4' chalcones synthétiques (VIII), mais leurs isomères, les glucosyloxy-7 flavanones synthétiques correspondantes (VII). Cette idée nous a obligés à mettre au point un procédé de synthèse des glucosyloxy-7 flavanones.

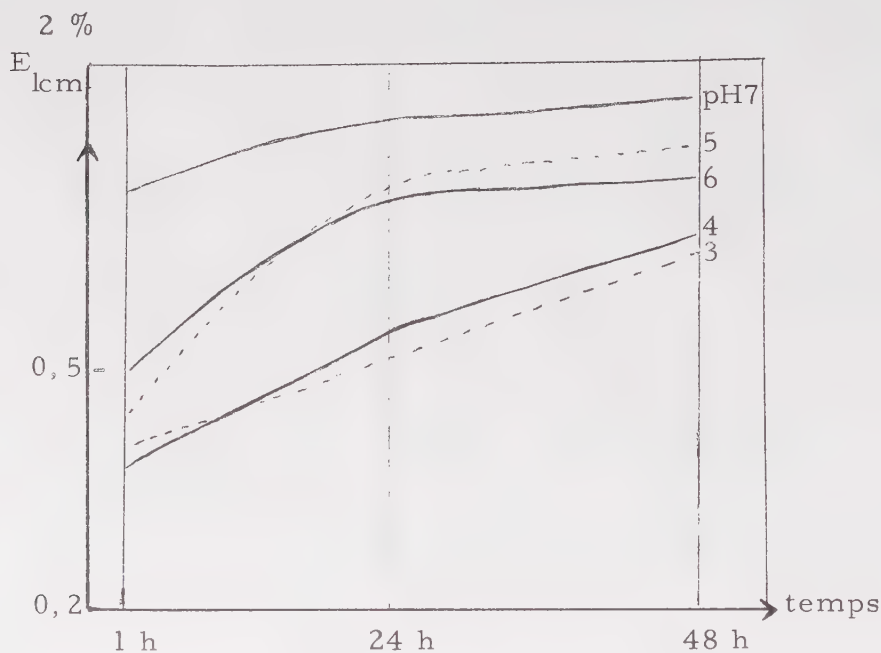


Figure n° 1

1.3. Synthèse de la β -D-glucosyloxy-7 hydroxy-5 méthoxy-4' flavanone ou isosakuranine (Tableau I).

ZEMPLÉN et ses Collaborateurs avaient déjà synthétisé quelques glucosyloxy-7 flavanones, notamment l'isosakuranine (VII₂) (97) (du moins le croyaient-ils) et la dihydroxy-5, 3' β -D-glucosyloxy-7 méthoxy-4' flavanone ou glucosyl-7 hespérétine (VII₃) (98). Ces deux glucosyloxy-7 flavanones avaient été préparées à partir des dihydroxy-2,6' β -D-glucosyloxy-4' chalcones correspondantes VIII₂ et VIII₃ en chauffant VIII₂ dans une solution aqueuse d'acétate de sodium et VIII₃ dans une solution aqueuse d'acide sulfurique à 0,2 %.

Cherchant à synthétiser des glucosyloxy-7 flavanones, nous avons reproduit tout d'abord l'expérience de ZEMPLÉN conduisant à la préparation de l'isosakuranine. Après chauffage de la glucosyloxy-4' chalcone VIII₂ dans une solution aqueuse d'acétate de sodium (pH 8) et refroidissement de la solution, un produit a précipité qui s'est révélé identique à celui de ZEMPLÉN, notamment en ce qui concerne le pouvoir rotatoire spécifique :

$$[\alpha]_D^{25} = -73,5^\circ \text{ (pyridine),}$$

$$\left[\text{Litt. } [\alpha]_D^{24} = -73,4^\circ \text{ (pyridine) (97)} \right],$$

mais ce produit présentait un certain nombre d'anomalies par rapport à un échantillon d'isosakuranine naturelle qu'HASEGAWA avait isolé d'un Prunus (32) : notamment il avait un point de fusion très élevé (264° après trois cristallisations dans l'alcool au lieu de 184° pour l'isosakuranine) et il ne conduisait pas, par action de l'eau oxygénée et du bisulfite, au glucosyloxy-7 flavonol correspondant, la muménine. Après analyse et détermination de structure de ce produit (qui ont été faites en collaboration avec HOURFAR (65) et seront décrites dans sa thèse), nous nous sommes aperçus que ZEMPLÉN et ses Collaborateurs avaient synthétisé en fait la β -D diglucosyl-5, 7 isosakuranétine VI₂. L'hydrolyse douce de cette substance par chauffage dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 0,05 % coupe la liaison osidique en 5, plus fragile que celle en 7, et conduit alors à la β -D glucosyl-7 isosakuranétine ou isosakuranine VII₂.

Mais comme un phénomène de transglucosylation au cours de la conversion du glucoside de chalcone en diglucosyl- 5,7 isosakuranétine paraissait invraisemblable, il fallait admettre que la monoglucosyloxy-4' chalcone VIII₂, dont aucune caractéristique hormis le point de fusion n'était mentionnée, était en réalité la diglucosyloxy-2', 4' chalcone V₂. C'est ce que nous avons vérifié par l'analyse élémentaire du produit dont les pourcentages en carbone et hydrogène s'accordent avec la présence de deux molécules de glucose pour une molécule de chalcone, et par le dosage du glucose par la méthode de WILLSTÄTTER et SCHÜDEL, après hydrolyse du glucoside de chalcone par chauffage dans l'acide chlorhydrique à 5 %.

Mais cette diglucosyloxy-2', 4' chalcone a été préparée suivant la méthode de ZEMPLÉN (97), c'est-à-dire condensation en milieu alcalin de l'ansaldéhyde IV₂ avec la (tétraacétyl-2, 3, 4, 6 β-D glucosyl)-4 phloracétophénone. Il fallait alors supposer que ce dernier composé, préparé par condensation en milieu alcalin de la phloracétophénone (II) avec l'α bromotétraacétyl-2, 3, 4, 6 D glucopyrannose (I), n'était pas le monoglucoside -4 de la phloracétophénone, mais le diglucoside -2, 4 ; plus précisément l'octaacétyl β -D diglucopyrannosyl-2, 4 phloracétophénone (III). Nous avons effectivement vérifié cette hypothèse, en collaboration avec Hourfar et en nous basant sur les résultats de l'analyse élémentaire, du pouvoir rotatoire spécifique et surtout de l'indice d'acétyle du produit. Notons qu'un an après la date de sa première expérience, c'est-à-dire en 1943, ZEMPLÉN a peut-être obtenu le dérivé monoglucosylé en 4 de la phloracétophénone par condensation dans la quinoléine de l'α bromotétraacétyl D glucopyrannose avec la phloracétophénone, en présence d'oxyde d'argent (99). Mais il n'a pas démontré la structure du produit obtenu qui ne diffère de celui synthétisé en milieu alcalin que par le pouvoir rotatoire spécifique ; en effet

$$\left(\alpha \right)_{\text{D}}^{24} = - 37,1^{\circ} \text{ (pyridine), alors que précédemment}$$

$$\left(\alpha \right)_{\text{D}}^{20} = - 52,7^{\circ} \text{ (pyridine). De même en 1952, BAKER et ses}$$

Collaborateurs ont repris la première expérience de ZEMPLÉN faite en milieu alcalin, en respectant les proportions des réactifs (5):ils ont obtenu un produit de pouvoir rotatoire spécifique égal à -35,4° dans la pyridine, à 19°, et dont l'analyse élémentaire s'accorderait avec la formule brute du dérivé tétraacétylé monoglucosylé en 4 de la phloracéto-

phénone. Mais ils n'ont pas donné d'autres preuves de structure, n'ont pas pu réaliser, avec ce composé, la synthèse de glucosyloxy-7 flavones qui constituait le but à atteindre ; ils ont seulement constaté la différence qui existait entre le pouvoir rotatoire spécifique de leur produit et celui indiqué précédemment par ZEMPLÉN, au cours de son expérience faite en milieu alcalin.

Au terme de cette étude, la conclusion suivante s'imposait : nous avons synthétisé précédemment non pas trois dihydroxy-2', 6' glucosyloxy-4' chalcones VIII_{1, 2, 3}, mais trois diglucosyloxy-2', 4' hydroxy-6' chalcones V_{1, 2, 3} ; ce qui expliquait immédiatement les différences observées entre ces glucosides de chalcones et ceux provenant de l'ouverture en milieu alcalin des glucosyloxy-7 flavanones correspondantes VII (§ 1.2.).

Il apparaissait dès lors la possibilité de synthétiser des glucosyloxy-7 flavanones VII par cyclisation des diglucosyloxy-2', 4' hydroxy-6' chalcones V en diglucosyloxy-5, 7 flavanones VI, isolement et caractérisation de ces produits, puis hydrolyse douce en monoglucosyloxy-7 flavanones. C'est ce que nous avons réalisé.

1.4. Synthèse de β -D diglucosyloxy-5, 7 flavanones.

Systématiquement, nous avons préparé à nouveau les deux diglucosyloxy -2', 4' hydroxy-6' chalcones V₁ et V₃ et nous les avons cyclisées en diglucosyloxy-5, 7 flavanones, la première par simple chauffage dans de l'eau pure, la seconde par chauffage dans une solution aqueuse d'acétate de sodium. Ont été ainsi obtenues : la diglucosyl-5, 7 naringénine VI₁ et la diglucosyl-5, 7 hespérétine VI₃. La méthode à l'acétate de sodium permet d'atteindre immédiatement une cyclisation du diglucoside de chalcone beaucoup plus complète qu'avec l'eau pure ; mais la diglucosyloxy-2', 4' chalcone V₁ est trop soluble dans l'eau pour que ce procédé lui soit appliqué : il entraînerait des difficultés de séparation de la diglucosyloxy-5, 7 flavanone VI₁ et de l'acétate de sodium mis en jeu. C'est pour cette raison que V₁ n'est traitée que par l'eau pure, bien que son aptitude à la cyclisation semble inférieure à celle de V₃ : elle doit subir l'influence des substituants du noyau C.

Quoi qu'il en soit, l'équilibre entre diglucosides de chalcone et de flavanone a toujours tendance à se déplacer en faveur du diglucoside de flavanone, puisque par simple recristallisation du diglucoside de chalcone brut, dans l'eau ou le mélange alcool-eau (1/1), nous obtenons déjà un mélange des deux formes dont l'évolution peut être suivie par spectrophotométrie ultraviolette : le spectre du diglucoside de chalcone brut présente un maximum vers les grandes longueurs d'onde (360-380 m μ), tandis que le spectre du même produit recristallisé présente deux maximums : non seulement le maximum vers les grandes longueurs d'onde, mais encore un maximum à 280 m μ , qui correspond à celui du spectre du diglucoside de flavanone.

Signalons que le maximum du spectre dans l'éthanol de ces diglucosyloxy- 5, 7 flavanones ne subit pas d'effet bathochrome en présence de chlorure d'aluminium ou d'acétate de sodium incorporé à la solution éthanolique (tableau IV), ce qui est une preuve supplémentaire du blocage des deux oxhydyles d'une part en 5, d'autre part en 7 par, précisément, le reste glucosyle. Pour la même raison, ces diglucosyloxy -5, 7 flavanones ne présentent pas de réaction colorée avec le chlorure ferrique (caractéristique de la fonction phénol). Par contre, ce qui est étonnant, c'est que ces diglucosides ne donnent pas de coloration avec le magnésium, en présence d'acide chlorhydrique, réaction de Shinoda spécifique des flavanones, flavanonols et flavonols. Nous avons supposé, après étude du modèle moléculaire, que la molécule de glucose étant très importante recouvre pratiquement la fonction carbonyle et la cache à toute action extérieure.

TABLEAU IV : Spectres U V des diglucosyloxy-5, 7 et monoglucosyloxy-7

flavanones

N°	Composés	Ethanol 95°		AlCl ₃ , 6 H ₂ O dans éthanol 95° (4, 5g. /1l) λ max. mμ	CH ₃ COONa fondu dans éthanol absolu λ max. mμ
		λ max. m μ	log ₁₀ ε		
VI ₁	Diglucosyl-5, 7 naringénine	278 315	4, 23 inflexion	278 315 (inflexion)	278 315 (inflexion)
VI ₂	Diglucosyl-5, 7 isosakuranétine	280 315	4, 04 inflexion	280 315 (inflexion)	280 315 (inflexion)
VI ₃	Diglucosyl-5, 7 hespérétine	280 315	4, 10 inflexion	280 315 (inflexion)	280 315 (inflexion)
VII ₁	Glucosyl-7 naringénine ou prunine	284 325	4, 19 inflexion	307 382 (faible)	284 325
VII ₂	Glucosyl-7 isosakuranétine ou isosakuranine	284 328	4, 23 inflexion	308 388 (faible)	284 328 (inflexion)
VII ₃	Glucosyl-7 hespérétine	284 330	4, 20 inflexion	305 380 (faible)	284 330 (inflexion)

1.5. Synthèse de monoglucosyloxy-7 flavanones à partir des diglucosyloxy-5, 7 flavanones.

L'hydrolyse douce de la diglucosyl-5,7 naringénine VI₁ et de la diglucosyl-5,7 hespérétine VI₃ par chauffage dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 0,05 % nous a permis d'obtenir (25) (26) :

- la glucosyl-7 naringénine ou prunine VII₁
- et la glucosyl-7 hespérétine VII₃.

Ces deux glucosyloxy-7 flavanones, ainsi que l'isosakuranine, ont pu être aussi synthétisées directement à partir des diglucosides de chalcones V_{1,2,3} en les chauffant dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 0,15 %, qui provoque simultanément la cyclisation et l'hydrolyse partielle de ces composés. Mais le premier procédé de synthèse, à partir des diglucosyloxy-5,7 flavanones, bien que nanti d'une étape supplémentaire, conduit à des produits d'une pureté beaucoup plus certaine, car l'hydrolyse mise en jeu est plus douce et empêche toute formation possible d'aglycone, c'est-à-dire de naringénine, d'isosakuranétine ou d'hespérétine, même à l'état de traces. Donc ce procédé est plus satisfaisant que le second.

La prunine VII₁ et l'isosakuranine VII₂ ont été comparées aux produits naturels et se sont révélées identiques à ceux-ci au point de vue température de fusion, spectres ultraviolet et infrarouge, et chromatographie sur papier dans différents systèmes de solvants. Les pouvoirs rotatoires spécifiques sont aussi très voisins de ceux des produits naturels.

La glucosyl-7 hespérétine VII₃ n'a pas encore été isolée de la nature.

1.6. Problème de la formation de diastéréoisomères au cours de la synthèse des monoglucosyloxy-7 et diglucosyloxy-5, 7 flavanones (tableau V).

D'après la configuration des β -D - glucosyloxy-7 et diglucosyloxy-5, 7 flavanones, l'activité optique de ces composés peut être due non seulement à la présence du β -D glucose, mais aussi à celle du carbone asymétrique en position 2 de la flavanone. Cette seconde

éventualité devrait entraîner à priori une différence entre les valeurs des pouvoirs rotatoires spécifiques des glucosides de flavanones naturels et synthétiques : l'aglycone du glucoside synthétique devrait être, en effet, racémique.

Pour être plus explicite, prenons le cas précis de l'isosakuranine VII₂. L'isosakuranine naturelle présente un pouvoir rotatoire spécifique égal à -41,4° (acétone 60 %) (Tableau V). Il est dû au β-D glucose, mais aussi à la flavanone, l'isosakuranétine obtenue par hydrolyse enzymatique de l'isosakuranine naturelle sous forme lévogyre (point commun d'ailleurs avec les rares flavanones naturelles optiquement actives) :

$$(\alpha)_{\text{D}}^{16} = -27,8^{\circ} \quad \left[\text{acétone-pyridine (34)} \right].$$

En synthétisant l'isosakuranine, on pouvait s'attendre à la formation de deux diastéréoisomères : le β-D glucoside-7 de la (-) isosakuranétine et le β-D glucoside-7 de la (+) isosakuranétine. Un tel exemple a d'ailleurs été récemment mentionné dans la littérature, concernant une glucosyloxy-5 flavanone, la β-D glucosyl-5 naringénine ou salipurposide (29) : HÄNSEL et ses Collaborateurs ont montré que le salipurposide naturel est constitué d'environ 80 à 90 % de β-D glucoside-5 de la (-) naringénine, tandis que le salipurposide synthétique est un mélange en quantités équimoléculaires de β-D glucoside-5 de (-) naringénine et de (+) naringénine. L'existence de ces deux formes devrait se traduire, pour l'isosakuranine synthétique par une valeur de $(\alpha)_{\text{D}}$ nettement moins négative que celle du produit naturel. Or les résultats cités dans le tableau V sont en contradiction avec cette hypothèse puisque l'isosakuranine synthétique est plus lévogyre que l'isosakuranine naturelle :

$$(\alpha)_{\text{D}}^{25} = -48^{\circ} \text{ (acétone 60 \%)}.$$

Un autre exemple aussi frappant est celui de la prunine VII₁ (tableau V) : les pouvoirs rotatoires spécifiques des prunines naturelle et synthétique sont identiques, aux erreurs d'expérience près.

De plus, toutes ces substances naturelles et synthétiques se sont déjà révélées identiques entre elles à d'autres points de vue, y compris le tracé de leurs spectres infrarouge. Il semble donc que la

TABLEAU V

N°	NOMS	Pouvoir rotatoire spécifique	Réf.
VI ₁	Diglucosyl-5, 7 naringénine synthétique.	$(\alpha)_{\text{D}}^{22} = -74,1^{\circ}$ (pyridine)	
VI ₂	Diglucosyl-5, 7 isosakuranétine synthétique.	$(\alpha)_{\text{D}}^{25} = -73,5^{\circ}$ (pyridine)	
VI ₃	Diglucosyl-5, 7 hespérétine synthétique.	$(\alpha)_{\text{D}}^{21} = -71,2^{\circ}$ (pyridine)	
VII ₁	Glucosyl-7 naringénine synthétique ou prunine	$(\alpha)_{\text{D}}^{25} = -40,5^{\circ}$ (acétone)	
	Prunine naturelle	$(\alpha)_{\text{D}}^?$ = -41,8° (acétone) -40,5° (acétone)	(33) (66)

TABLEAU V (suite)

N°	NOMS	Pouvoir rotatoire spécifique	Réf.
VII ₂	Glucosyl-7 isosakuranétine synthét. ou isosakuranine.	$(\alpha)_D^{25} = - 48^\circ$ (acétone 60 %))	
	(-) Isosakuranine naturelle	$(\alpha)_D^{13} = - 41,4^\circ$ (acétone 60 %)	(34)
	(-) Isosakuranétine naturelle	$(\alpha)_D^{16} = - 27,8^\circ$ (acétone-pyridine)	(34)
VII ₃	Glucosyl-7 hespérétine synthétique recristallisée 2 fois.	$(\alpha)_D^{24} = - 50,7^\circ$ (acétone 60 %)	
	Glucosyl-7 hespérétine synthétique recristallisée 3 fois.	$(\alpha)_D^{23} = - 56,8^\circ$ (acétone 60 %)	
	Hespérétine résultant de l'hydrolyse enzymatique de la glucosyl-7 hespérétine synthétique	$(\alpha)_D^{23} = - 17,8^\circ$ (éthanol)	
	(-) Hespérétine naturelle	$(\alpha)_D^{27} = - 37,6^\circ$ (éthanol)	(4)

forme synthétique isolée correspond à la forme naturelle. Précisons qu'une comparaison semblable n'a pas pu être soutenue avec la glucosyl-7 hespérétine VII₃ et les diglucosyloxy-5, 7 flavanones VI puisqu'elles n'ont pas encore été isolées à l'état naturel.

Plusieurs interprétations peuvent être données à ce résultat :

a) les deux formes : β -D diglucoside-5, 7 de la (+) flavanone et β -D diglucoside-5, 7 de la (-) flavanone sont obtenues au cours de la synthèse. Dans ce cas, deux possibilités se présentent :

- la forme (-) est isolée préférentiellement par recristallisation du diglucoside de flavanone ; elle conduit, après hydrolyse, au β -D glucoside-7 de la (-) flavanone identique à la forme naturelle.

- les deux formes (+) et (-) ne sont pas séparées ; mais après hydrolyse, elles conduisent au mélange des monoglucosides-7 des (+) et (-) flavanones. A ce niveau la forme (-) est isolée par recristallisation.

b) la synthèse de la diglucosyloxy-5, 7 flavanone est asymétrique : seule la forme β -D diglucoside-5, 7 de la (-) flavanone est obtenue. Elle conduit après hydrolyse au β -D glucoside-7 de la (-) flavanone.

Le choix entre les deux interprétations a) et b) n'a pas pu être fait car les diglucosyloxy-5, 7 flavanones résistent à l'hydrolyse enzymatique par l'émulsine ou β -glucosidase, à cause certainement de leur très faible solubilité dans l'eau, si bien qu'il n'a pas été possible de déterminer si la flavanone est racémique, ou ne l'est pas, à ce stade.

Cependant deux faits ont étayé ces différents raisonnements :

1^{er} fait : une hydrolyse enzymatique par la β -glucosidase a été pratiquée sur la glucosyl-7 hespérétine VII₃. Ce composé a été choisi pour cette étude, bien qu'il n'ait pas encore été isolé de plantes ; mais il est le plus facile à obtenir en assez grande quantité. Cette hydrolyse nous a conduit à l'obtention d'hespérétine optiquement active :

$$[\alpha]_D^{23} = -17,8^\circ \text{ (éthanol).}$$

Ce pouvoir rotatoire est cependant inférieur à celui de la (-) hespérétine (tableau V).

2ème fait : le pouvoir rotatoire spécifique de la glucosyl-7 hespérétine $\bar{V}\bar{I}\bar{I}_3$ augmente négativement avec le nombre de recristallisations de ce produit (tableau V).

Il découle de ces expériences la certitude suivante : la glucosyloxy-7 flavanone synthétique est obtenue sous la forme glucoside de (-) flavanone, avec cependant une légère racémisation de l'aglycone. Il reste à déterminer si cette présence en faible quantité de forme (+) à côté de forme (-) est due à une légère racémisation au cours de l'hydrolyse acide de la diglucosyl-5,7 (-) flavanone, ou bien à un fractionnement incomplet en formes (+) et (-) au cours de la recristallisation du mélange racémique, ce fractionnement étant accentué par le nombre de recristallisations.

Plusieurs arguments viendraient en faveur de cette dernière version :

- le rendement assez faible en diglucosyloxy-5,7 et glucosyloxy-7 (-) flavanone de l'ordre de 40 %, après la recristallisation de ces produits.

- l'obtention par HÄNSEL de la forme glucoside -5 de la (-) naringénine, après recristallisation dans l'éthanol du salipurposide synthétique racémique (29).

- enfin l'obtention par SHIMOKORIYAMA de la glucosyl-7 isosakuranétine racémique, après ouverture en glucoside de chalcone de la glucosyl-7 (-) isosakuranétine, puis cyclisation de ce glucoside de chalcone en isosakuranine par chauffage dans une solution aqueuse d'acétate de sodium (86).

Ces deux derniers arguments tendraient à prouver que la forme (-) ne peut pas être obtenue directement par synthèse asymétrique, mais proviendrait plutôt d'un fractionnement. Seule l'analyse des eaux-mères de la réaction pourrait donner la clef du problème.

1.7. Conclusion

Ce chapitre I nous a permis de jeter les premiers jalons sur la synthèse des glucosyloxy-7 flavonols, but de notre travail, puisque le résultat acquis est l'élaboration d'une méthode générale de synthèse de

glucosyloxy-7 flavanones, bases de départ dans la formation des glucosyloxy-7 flavonols. La mise au point du procédé adopté nous a amenés à découvrir que les dihydroxy-2', 6' monoglucosyloxy-4' chalcones synthétisées par ZEMPLÉN et ses Collaborateurs étaient en fait des diglucosyloxy-2', 4' hydroxy-6' chalcones V, ce qui a expliqué la différence de comportement précédemment observée (§ 1.2.) entre ces glucosides de chalcones synthétiques et ceux provenant de l'ouverture en milieu alcalin des monoglucosyloxy-7 flavanones VII, c'est-à-dire, les dihydroxy-2', 6' monoglucosyloxy-4' chalcones VIII.

Les diglucosyloxy-2', 4' hydroxy-6' chalcones V s'isomérisent très facilement en diglucosyloxy-5, 7 flavanones VI qui peuvent être ensuite hydrolysées partiellement en monoglucosyloxy-7 flavanones VII. Ces dernières substances présentent des critères identiques à ceux des produits naturels correspondants, y compris l'activité optique. Cette constatation pose le problème, au cours de leur synthèse, d'un choix entre la formation de deux diastéréoisomères dont l'un, identique à la forme naturelle, serait isolé préférentiellement, et la possibilité d'une synthèse asymétrique, réaction particulièrement intéressante si elle existe. Ce problème n'a pas encore trouvé sa solution, mais il ouvre une voie de recherche qui pourrait avoir par la suite de nombreuses incidences dans la synthèse des composés flavoniques.

PARTIE EXPERIMENTALE

=====

Matières premières (tableau I)

1) α bromo-tétraacétyl -2, 3, 4, 6 D-glucopyrannose I

Il a été préparé en suivant rigoureusement le procédé de BARCZAI-MARTOS et KORÖSY (6). Signalons seulement que sa conservation est délicate : il faut le stocker au froid et à l'obscurité, sous vide dans un dessiccateur contenant de l'anhydride phosphorique et de la potasse.

2) Di (tétraacétyl-2, 3, 4, 6, β -D glucosyl) -2, 4, phloracétophénone III.

Elle a été préparée suivant le procédé de ZEMPLÉN et BOGNAR (96) auquel nous avons apporté quelques précisions supplémentaires :

18,4 g. de phloracétophénone (89) et 55 g. d'acétobromoglucose sont dissous dans 125 cm³ d'acétone. A cette solution refroidie dans la glace sont ajoutés, goutte à goutte avec agitation, en 1 h 30 m., 69 cm³ d'une solution de soude (9 g. de soude dans 100 cm³ d'eau) à 0°, ce qui provoque l'apparition de deux couches. L'agitation est encore maintenue à 0° pendant 3/4 d'heure, puis de l'acétone est additionnée en plusieurs fractions (au total 125 cm³) ; on obtient ainsi un liquide homogène jaune-rouge de pH égal à 12, qui est abandonné à température ambiante jusqu'à ce que le pH devienne égal à 7. L'acétone est évaporée sous pression réduite au bain-marie à 30°, ce qui donne une huile rouge surmontée d'un liquide clair qui est décanté après addition de 30 cm³ d'eau. L'huile est lavée avec 6 x 150 cm³ d'eau. Puis elle est dissoute à chaud dans 750 cm³ d'un mélange eau-méthanol (100/130). Le diglucoside octaacétylé de phloracétophénone, qui précipite par refroidissement, est essoré et séché sur anhydride phosphorique.

Pds = 6,3 g.

F = 212°

Il est recristallisé dans 280 cm³ d'un mélange acétone-méthanol (20/50).

F = 220° (Litt. F = 215° - 216° (96))

Pds = 4,4 g. Rdt = 8 %

Sa structure a été établie en collaboration avec HOURFAR (65).

3) β-D diglucosyloxy-2', 4' hydroxy-6' chalcones V :

Elles ont été préparées selon le procédé de ZEMPLÉN et BOGNAR (96) (97) (98) : 2,8 g. de diglucoside octaacétylé de phloracétophénone III sont additionnés de 3cm³ d'alcool éthylique. La pâte obtenue est ajoutée par petites portions en 3/4 d'heure à 15 cm³ d'une solution de potasse à 60 % refroidie dans la glace et agitée magnétiquement : il y a dissolution par saponification. Puis sont ajoutés, à température ambiante et sans agitation, une quantité d'aldéhyde correspondant à celle équimoléculaire augmentée d'un excès de 20 %, ainsi que 6 cm³ de potasse à 60 %. Le mélange est abandonné à température ambiante pendant 48 heures avec à nouveau l'agitation magnétique : il y a dissolution progressive de l'aldéhyde et formation d'une solution rouge foncée. Cette solution est refroidie dans la glace. Son volume est doublé avec de l'eau ; puis elle est acidifiée à pH 6 avec de l'acide chlorhydrique concentré. La solution jaune obtenue est abandonnée à la glacière : la diglucosyloxy-2', 4' hydroxy -6' chalcone précipite presque instantanément. Elle est recristallisée dans l'éthanol à 50 %.

a) diglucosyloxy-2', 4' dihydroxy-4, 6' chalcone V₁ (96), à partir de l'aldéhyde p. hydroxy-benzofique.

F = 191° (ramoll^t à 110°) (Litt. F = 191°)

Chromatographie sur papier : un seul spot jaune fluorescent en brun aux U V :

Rf = 0,36 (butanol-acide acétique-eau : 4/1/5)

EtOH
λ_{max.} = 371 mμ (log₁₀ε = 4,31)

b) diglucosyloxy-2', 4' hydroxy-6' méthoxy-4 chalcone V₂ (97) à partir de l'aldéhyde anisique

F = 190° (ramoll^t à 174°) (Litt. F = 173° - 175°)

Chromatographie sur papier : un seul spot jaune fluorescent en brun aux U V :

Rf = 0,57 (butanol-acide acétique-eau : 4/1/5)

$\lambda_{\text{max.}}^{\text{EtOH}} = 368 \text{ m}\mu \quad (\log_{10} \epsilon = 4,48)$

Analyse C₂₈ H₃₄ O₁₅ :

Calc. % : C 55,08 H 5,41

Tr. : 55,21 5,51

Dosage du glucose : il a été effectué suivant la méthode de WILLSTÄTTER et SCHÜDEL sur la solution obtenue après hydrolyse du glucoside de chalcone par chauffage pendant 2 h. dans l'acide chlorhydrique à 5 %, essorage de l'aglycone et neutralisation du filtrat : à 50 mg de glucoside de chalcone correspondent 30 mg de glucose, donc à une molécule de chalcone correspondent deux molécules de glucose.

c) diglucosyloxy - 2', 4' dihydroxy - 3, 6' méthoxy- 4 chalcone V₃ (98), à partir de l'isovanilline.

F = 205° - 210° (Litt. F = 200° - 204°, ramoll^t à 160°)

Chromatographie sur papier : un seul spot jaune fluorescent en brun aux U V :

Rf = 0,32 (butanol-acide acétique-eau : 4/1/5/)

$\lambda_{\text{max.}}^{\text{EtOH}} = 376 \text{ m}\mu \quad (\log_{10} \epsilon = 4,22)$

Les deux diglucosyloxy- 2', 4' hydroxy -6' chalcones V₁ et V₃ n'ont pas été soumises à l'analyse élémentaire, car dès la pre-

mière recristallisation, elles ont tendance à se cycliser spontanément en diglucosyloxy-5, 7 flavanones, comme nous l'avons déjà mentionné. Il est donc préférable de les transformer, dès l'état brut, en diglucosides de flavanones ; néanmoins leur pureté est suivie par chromatographie sur papier.

β -D diglucosyloxy - 5, 7 flavanones VI.

1 - β -D diglucosyl-5, 7 naringénine VI₁

700 mg de diglucosyloxy- 2', 4' chalcone V₁ sont dissous dans 50 cm³ d'eau chaude. Cette solution est chauffée à reflux pendant deux h. ; puis elle est évaporée à sec sous vide. Le résidu obtenu est recristallisé deux fois dans 7 cm³ d'éthanol à 60 %.

F = 221°

Rdt : 33 %

Analyse C₂₇ H₃₂ O₁₅ , H₂O :

Calc. % : C 52,77 H 5,54

Tr. : 52,76 5,54

EtOH
 $\lambda_{\text{max.}}$ = 278 m μ ($\log_{10} \epsilon$ = 4,23)

(α)_D²² = - 74,1° (pyridine ; c = 0,04)

Pas de fluorescence aux U V par chromatographie sur papier et pas de coloration avec Cl₃Fe.

Dosage du glucose : il a été effectué suivant la méthode de SCHAFFER et HARTMAN sur la solution obtenue après hydrolyse du glucoside de flavanone par chauffage pendant 2 h. dans l'acide chlorhydrique à 5 %, extraction de l'aglycone par lavage à l'éther et neutralisa-

tion de la solution. Les mêmes opérations ont été répétées sur une solution témoin de glucose.

Résultats :

- solution témoin de 17,2 mg de glucose :

P_{trouvé}, glucose = 11,8 mg

- solution de glucoside de flavanone :

après hydrolyse de 29 mg de glucoside de flavanone,

P_{trouvé}, glucose = 12,2 mg

ce qui correspond réellement à 17,7 mg de glucose en tenant compte de la perte en glucose et du résultat obtenu pour la solution témoin.

Donc à une seule molécule de naringénine correspondent deux molécules de glucose.

2 - β -D diglucosyl-5, 7 isosakuranétine VI₂

Ce composé et la détermination de sa structure ont fait l'objet d'un travail en collaboration avec Hourfar (65) et seront décrits dans sa thèse.

3 - β -D diglucosyl-5, 7 hespérétine VI₃

1 g. de diglucosyloxy-2', 4' chalcone V₃ et 3 g. d'acétate de sodium cristallisé sont dissous dans 64 cm³ d'eau chaude. Cette solution est chauffée au bain-marie 1 h. 3/4. Par refroidissement, il se forme un précipité qui est essoré après un repos de 24 h., puis recristallisé deux fois dans l'eau.

F = 276°

Rdt = 31 %

Analyse C₂₈H₃₄O₁₆, H₂O :

Calc. % : C 52,17 H 5,59

Tr. : 52,14 5,73

$\lambda_{\text{max.}}^{\text{EtOH}} = 280 \text{ m}\mu \quad (\log_{10} \epsilon = 4,10)$

$(\alpha)_{\text{D}}^{21} = -71,2^\circ \text{ (pyridine ; C = 0,02)}$

Pas de fluorescence aux U V par chromatographie sur papier et pas de coloration avec Cl_3Fe .

β -D glucosyloxy-7 flavanones VII

1 - Mode opératoire à partir des diglucosyloxy-2', 4'
hydroxy-6' chalcones V.

5×10^{-4} mole de diglucosyloxy-2', 4' chalcone V est chauffée à reflux pendant 3 h. dans 14 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 0,15 %. Après élimination par lavage à l'éther d'une petite quantité de flavanone libérée par hydrolyse totale, la solution est neutralisée et concentrée sous vide au bain-marie ; la glucosyloxy-7 flavanone précipite. Après essorage, elle est recristallisée dans l'eau.

2 - Mode opératoire à partir des diglucosyloxy-5, 7
flavanones VI.

2×10^{-4} mole de diglucosyloxy-5, 7 flavanone VI est chauffée à reflux pendant 4 h. 1/2 dans 40 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique à 0,05 % dans l'éthanol à 50 %. Puis la solution est évaporée à sec et le résidu est recristallisé deux fois dans l'eau.

a) β -D glucosyl-7 naringénine ou prunine : VII₁

F = 222° (ramoll^t 172°) (prunine naturelle : F = 225° (33))

Rdt : $\begin{cases} \text{procédé (1)} : 34 \% \\ \text{procédé (2)} : 39 \% \end{cases}$

Chromatographie sur papier : un seul spot

$R_f = \begin{cases} 0,76 & (\text{butanol-acide acétique-eau } 4/1/5/) \\ 0,73 & (\text{acide acétique } 60 \%) \\ 0,62 & (\text{acide acétique } 15 \%) \end{cases}$

Pas de fluorescence aux U V, mais coloration violette avec Cl₃Fe.

EtOH
 $\lambda_{\text{max.}} = 284 \text{ m}\mu$ ($\log_{10} \epsilon = 4,19$) ; avec une inflexion à 325 m μ

$\lambda_{\text{max.}}$ (AlCl₃, 6 H₂O dans éthanol 95° : 4,5 g/l.) : 307 m μ et
382 m μ

$(\alpha)_{\text{D}}^{25} = -40,5^\circ$ (acétone ; C = 0,02)

(prunine naturelle :

$(\alpha)_{\text{D}}^? = -41,8^\circ$ (33)
ou $-40,5^\circ$ (66))

Spectre I.R. superposable à celui de la prunine naturelle.

b) β -D glucosyl-7 isosakuranétine ou isosakuranine VII₂

Ce composé a fait l'objet d'un travail en collaboration avec Hourfar (65) et fera partie de sa thèse.

c) β -D glucosyl-7 hespérétine : VII₃

F = 189° (ramoll^t 180°) (Litt. F = 190° à 200°, ramoll^t à 150°(98))

Rdt : $\begin{cases} \text{Procédé (1)} & : & 32 \% \\ \text{Procédé (2)} & : & 47 \% \end{cases}$

Analyse C₂₂ H₂₄ O₁₁, H₂O

Calc. % : C 54,77 H 5,39

Tr. : 54,43 5,61

Chromatographie sur papier : un seul spot

Rf = $\begin{cases} 0,72 & (\text{butanol-acide acétique-eau : 4/1/5/}) \\ 0,74 & (\text{acide acétique 60 \%}) \\ 0,64 & (\text{acide acétique 15 \%}) \end{cases}$

Pas de fluorescence aux U V, mais tache violette avec Cl₃Fe.

EtOH
 $\lambda_{\text{max.}} = 284 \text{ m}\mu (\log_{10} \epsilon = 4,20)$; avec une inflexion à 330 m μ

$\lambda_{\text{max.}} (\text{AlCl}_3, 6 \text{ H}_2\text{O dans éthanol } 95^\circ : 4,5 \text{ g.l.}) :$

305 m μ et 380 m μ

$(\alpha)_D^{20} = -47,6^\circ$ (à 21°, pyridine, C = 0,02) (Litt. $(\alpha)_D^{20} = -40,5^\circ$ (pyridine))

- 50,7° (à 24°, acétone 60 %, C = 0,013), après deux recristallisations du produit.

- 56,8° (à 23°, acétone 60 %, C = 0,015), après trois recristallisations du produit.

Hydrolyse enzymatique : 132 mg. de glucosyl-7 hespérétine,

$(\alpha)_D^{24} = -50,7^\circ$ (acétone 60 %), sont mis en suspension dans 12,5 cm³

d'une solution de β -glucosidase à 0,5 %. Cette solution recouverte de quelques cm³ de toluène est abandonnée 8 jours à 27°, avec agitation temporaire. Puis l'aglycone formée, l'hespérétine, est extraite par agitation de la solution aqueuse avec 3 x 15 cm³ d'éther. Les couches étherées sont décantées, réunies et évaporées à sec sous vide. Le pouvoir rotatoire spécifique de l'hespérétine recueillie est mesuré :

$$(\alpha)_{\text{D}}^{23} = - 17,8^{\circ} \text{ (éthanol, } C = 0,018 \text{)}$$

$$[\text{Litt. } (-) \text{ hespérétine } : (\alpha)_{\text{D}}^{27} = - 37,6^{\circ} \text{ (EtOH) (4) }]$$

-oOo-

CHAPITRE II

=====

SYNTHESE DE GLUCOSYLOXY-7 HYDROXY-5 FLAVONOLS A PARTIR DES GLUCOSYLOXY-7 FLAVANONES CORRESPONDANTES.

2.1. - Introduction.

La conversion en flavonol par l'eau oxygénée en milieu alcalin d'une hydroxy-2' chalcone ou bien d'une flavanone préalablement ouverte en chalcone en milieu alcalin est connue depuis longtemps puisque les premiers travaux que nous avons déjà mentionnés dans l'introduction du chapitre I datent de 1934 : ils ont été effectués simultanément et indépendamment par ALGAR et FLYNN d'une part (1) et OYAMADA d'autre part (61).

Depuis, d'autres auteurs ont étudié cette réaction qui a suscité de nombreuses interprétations. En effet, d'après ALGAR et FLYNN, l'action de l'eau oxygénée alcaline sur une hydroxy-2' chalcone se traduit par la formation intermédiaire d'un peroxyde d'éthylène ou d'un α glycol qui se cyclise ensuite en flavonol.

Par contre, d'après OYAMADA, l'hydroxy-2' chalcone est d'abord transformée en son isomère la flavanone qui est ensuite oxydée en flavonol.

En 1935, MURAKAMI et IRIE mettaient en évidence la formation intermédiaire d'un flavanonol et supposaient, comme OYAMADA, que ce flavanonol provenait de l'hydroxylation de la flavanone issue elle-même de la cyclisation de la chalcone (59).

Plus tard en 1942, REICHEL et STEUDEL admettaient la formation d'un hydroperoxyde transformé ensuite en α glycol qui donnait naissance à un flavanonol, avant d'aboutir au flavonol (74). Ils ont été les

premiers auteurs à appliquer l'action de l'eau oxygénée à une glucosyloxy-4' hydroxy-2' chalcone pour la convertir en glucosyloxy-7 flavonol dérivant de la résorcine. Mais s'ils ont isolé le flavanonol intermédiaire dans le cas de la réaction avec une hydroxy-2' chalcone, ils ne l'ont pas fait dans le cas de la glucosyloxy-4' hydroxy-2' chalcone.

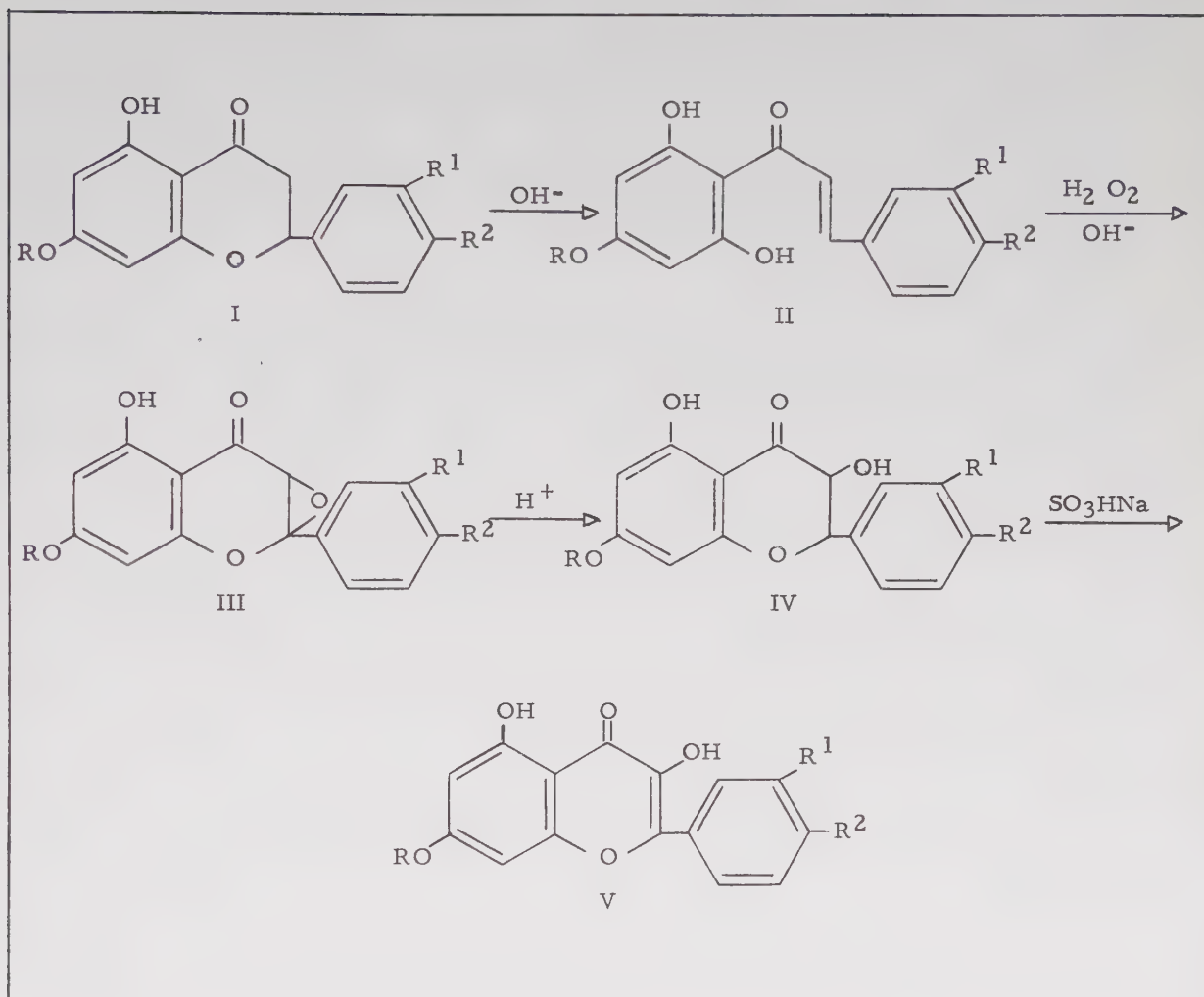
Plus récemment, d'autres auteurs tels que GEISSMAN (20), WHEELER (94) et BOGNAR (8), se rapprochant de la pensée d'ALGAR et FLYNN, ont supposé la formation intermédiaire d'un époxyde d'hydroxy-2' chalcone instable. Cette hypothèse a été confirmée récemment par les travaux de DURUAL (15) qui a étudié des époxydes synthétiques de benzyloxy-2' chalcones obtenus précisément par action de l'eau oxygénée alcaline sur des benzyloxy-2' chalcones : il a montré que si le noyau phényle C de ces époxydes n'est pas substitué, leur débenzylation en milieu acide conduit à des flavanonols, tandis que s'il est substitué par des radicaux alcoxy, il y a formation d'isoflavones.

Il semble donc, en coordonnant toutes ces études, que l'action de l'eau oxygénée alcaline sur une hydroxy-2' chalcone se traduit par la formation intermédiaire d'un époxyde de chalcone qui serait transformé ensuite en flavanonol, puis en flavonol, si la nature des substituants du noyau phényle C de la chalcone le permet.

Mais cette réaction n'avait jamais été appliquée à une dihydroxy-2' , 6' glucosyloxy-4' chalcone (II, R = glucosyl), dans le but de synthétiser des glucosyloxy-7 flavonols dérivant de la phloroglucine (V, R = glucosyl), c'est-à-dire hydroxylés en 5, donc de type naturel. Ce n'est qu'en 1960 qu'une expérience semblable a été réalisée par PACHECO, puisqu'il a synthétisé par un procédé similaire le dihydroxy-5, 4' β -D glucosyloxy-7 flavonol ou glucosyl-7 kaempférol (V, R = glucosyl, R¹ = H, R² = OH) à partir de la glucosyloxy-7 flavanone correspondante naturelle, la prunine (I, R = glucosyl, R¹ = H, R² = OH), préalablement ouverte en milieu alcalin en β -D glucosyloxy-4' trihydroxy-4, 2', 6' chalcone (II, R = glucosyl, R¹ = H, R² = OH), et transformée intermédiairement en glucosyloxy-7 flavanonol ou glucosyl-7 aromadendrine (IV, R = glucosyl, R¹ = H, R² = OH) (62).

Depuis, nous avons généralisé ce procédé de synthèse de glucosyloxy-7 flavonols en l'appliquant aux glucosyloxy-7 flavanones dont nous avons décrit la synthèse dans le chapitre précédent et à différentes glucosyloxy-7 flavanones naturelles.

TABLEAU I



2.2. Principe du procédé de synthèse de glucosyloxy-7 flavonols (tableau I).

Il peut être schématisé de la façon suivante : le point de départ est une glucosyloxy-7 flavanone I qui est hydroxylée dans une première étape en glucosyloxy-7 flavanonol IV par action de l'eau oxygénée alcaline à 0°. Dans une seconde étape, le glucosyloxy-7 flavanonol formé est déshydrogéné en glucosyloxy-7 flavonol V par action du bisulfite de sodium.

Considérons la première étape de la réaction : l'eau oxygénée agit en fait non pas sur la glucosyloxy-7 flavanone, mais sur son isomère la glucosyloxy-4' hydroxy-2' chalcone II, puisque l'opération est conduite en milieu alcalin : on sait que dans ces conditions, il y a ouverture de la molécule de glucosyloxy-7 flavanone. Par quoi se traduit alors l'action de l'eau oxygénée ? Guidés par les quelques travaux antérieurs que nous avons cités dans l'introduction de ce chapitre, nous supposons qu'il y a formation d'un époxyde de dihydroxy-2', 6', glucosyloxy-4' chalcone III qui est ensuite converti, après acidification à pH 6 de la solution alcaline, en glucosyloxy-7 flavanonol IV. Jusqu'à présent aucun époxyde n'a été isolé de la solution réactionnelle. Par contre il existe un exemple où la formation intermédiaire du glucosyloxy-7 flavanonol a été mise en évidence : c'est celui de la synthèse du glucosyl-7 kaempférol à partir de la prunine, au cours de laquelle PACHECO a isolé et caractérisé le glucosyloxy-7 flavanonol correspondant : la glucosyl-7 aromadendrine (IV, R = glucosyl, R¹ = H, R² = OH) (62). (Précisons que ce composé a pu être comparé à un échantillon authentique de glucosyl-7 aromadendrine naturelle extraite par PACHECO, en même temps que la prunine, de *Prunus Mahaleb* (66) (67)) . Mais cette glucosyl-7 aromadendrine se présente sous la forme d'un produit amorphe, impossible à cristalliser, ce qui doit être un caractère assez général des glucosyloxy-7 flavanonols : en effet toutes nos tentatives pour isoler de semblables composés au cours de la synthèse d'autres glucosyloxy-7 flavonols, notamment par déminéralisation, puis lyophilisation de la solution réactionnelle, ont échoué.

C'est pour cette raison que nous procédons toujours directement sur la solution elle-même à la seconde étape de la réaction qui caractérise la synthèse des glucosyloxy-7 flavonols, c'est-à-dire, la déshydrogénation par le bisulfite de sodium du glucosyloxy-7 flavanonol hypothétique en glucosyloxy-7 flavonol. Cette technique appliquée pour la

première fois par HERGET et GOLDSCHMID (37) semble à priori étrange, puisque habituellement le bisulfite de sodium est réputé pour son rôle réducteur. Aucune explication valable ne lui a encore été trouvée, si ce n'est que les valeurs des potentiels d'oxydo-réduction mis en jeu doivent être compatibles dans ce cas avec une oxydation.

Afin de mettre au point exactement les conditions expérimentales de cette suite de réactions, nous l'avons appliquée tout d'abord à une hétérosyloxy-7 flavanone naturelle que nous avons facilement à notre disposition : l'héspérédine (I, $R = \text{rhamnoglucosyl}$, $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{OCH}_3$) ; et nous avons déterminé les différents facteurs qui peuvent influencer le rendement en hétérosyloxy-7 flavonol, c'est-à-dire dans ce cas en rhamnoglucoside-7 de la méthyl-4' quercétine (V, $R = \text{rhamnoglucosyl}$, $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{OCH}_3$).

2.3. Rôle de différents facteurs.

La synthèse d'un hétérosyloxy-7 flavonol, telle qu'elle a été décrite précédemment, dépend essentiellement de cinq facteurs :

- le volume de solution alcaline (NaOH 2 N) dans lequel l'hétérosyloxy-7 flavanone est préalablement dissoute.
- le volume d'eau oxygénée à 30 % utilisé.
- la température : la réaction doit être faite rigoureusement entre 0° et 3° pour obtenir le meilleur rendement.
- le pH d'acidification de la solution d'hétérosyloxy-7 flavanonol : le pH le plus favorable est 6.
- la vitesse d'ébullition en présence de bisulfite de sodium : il faut chauffer vigoureusement pendant deux heures. Même si l'on chauffe moins intensément, mais plus longtemps, le rendement est encore inférieur à la normale. Précisons que le bisulfite de sodium utilisé doit être sous forme solide, car le bisulfite en solution, tel qu'il est trouvé dans le commerce, ne donne pas le résultat escompté.

Le tableau II illustre ces différents résultats.

TABEAU II

Etude de l'influence de différents facteurs sur la conversion d'une rhamnoglucosyloxy-7 flavanone, l'hespéridine, en rhamnoglucosyloxy-7 flavonol : le rhamnoglucoside-7 de la méthyl-4' quercétine.

Poids d'hespéridine en g.	1ère phase : action de l'eau oxygénée			2ème phase : action du bisulfite de sodium		Rdt brut en %
	Volume de NaOH 2N en cm ³	Volume de H ₂ O ₂ 30% en cm ³	Temp. en °C.	pH	Poids en g.	Ebullition
10	200	2 x 10	0	6	24	vive
10	400	2 x 10	0	6	48	vive
10	200	2 x 20	0	6	24	vive
10	200	2 x 10	4	6	24	vive
10	200	2 x 10	8	6	24	vive
10	200	2 x 10	0	5	27	vive
10	200	2 x 10	0	4	30	vive
10	200	2 x 10	0	6	24	douce
80	1600	2 x 80	0	6	195	vive

2.4. Identification des hétérosyloxy-7 flavonols préparés

Sur le principe de cette réaction ont été synthétisés les hétérosyloxy-7 flavonols suivants V (tableau III) (24) :

a) le rhamnoglucoside-7 de la méthyl-4' quercétine V_1 à partir de l'hespéridine naturelle (I, R = rhamnoglucosyl, $R^1 = OH$, $R^2 = OCH_3$) (63).

b) le rhamnoglucosyl-7 kaempférol V_2 à partir de la naringine naturelle (I, R = rhamnoglucosyl, $R^1 = H$, $R^2 = OH$), par action de l'eau oxygénée alcaline non seulement à 0° (procédé de PACHECO), mais aussi à température ambiante (procédé de REICHEL et Collaborateurs). C'est le seul exemple où ces deux procédés ont pu être appliqués indifféremment (*).

c) le glucosyl-7 kaempférol ou populnine V_3 à partir de la prunine synthétique (I, R = glucosyl, $R^1 = H$, $R^2 = OH$) (64).

d) le glucosyl-7 kaempféride ou muménine V_4 à partir de l'isokuranine synthétique (I, R = glucosyl, $R^1 = H$, $R^2 = OCH_3$) (64).

e) la glucosyl-7 méthyl-4' quercétine V_5 à partir de la glucosyl-7 hespérétine synthétique (I, R = glucosyl, $R^1 = OH$, $R^2 = OCH_3$).

Le composé V_3 a été identifié à un échantillon de glucosyl-7 kaempférol synthétisé par PACHECO à partir de la prunine naturelle ou de la glucosyl-7 aromadendrine naturelle : les points de fusion des deux produits, les spectres ultraviolet et infrarouge et les R_f obtenus par chromatographie sur papier dans différents systèmes de solvants ont été comparés. De la même façon, le composé V_4 a été identifié à un échantillon de muménine naturelle qui nous a été envoyé par HASEGAWA.

La structure des composés V_1 , V_2 , et V_5 , inconnus jusqu'alors, a été déterminée par hydrolyse acide : les sucres et les aglycones formés ont été identifiés à des substances témoins par comparaison de leurs R_f obtenus par chromatographie sur papier dans différents solvants, ou de leurs points de fusion et de leurs spectres ultraviolet et infrarouge.

La raison de l'identification de ces cinq composés a été essentiellement de prouver que l'eau oxygénée alcaline est un réactif qui conduit à la synthèse de glucosyloxy-7 flavonols à partir de glucosyloxy-7 flavanones, sans agir sur la molécule de glucose, et sans produire de remaniement de l'aglycone.

(*) - CHOPIN et DURIX ont synthétisé aussi ce composé, à peu près en même temps que nous, par action de l'eau oxygénée en milieu alcalin à 0° (13).

TABLEAU III : hétérosyloxy-7

N°	R	R ¹	R ²	Noms	Points de fusion (°C)		Rdt %	Formules brutes
					Trouvé	litt		
V ₁	rhamno-glucosyl	OH	OCH ₃	rhamnoglucoside-7 de la méthyl-4' quercétine	288		46	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₆ , H ₂ O
V ₂	rhamno-glucosyl	H	OH	rhamnoglucosyl-7 kaempférol	255 (ramoll ^t à 220)		(1) 4,5 (2) 22,3	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅ , 2H ₂ O
V ₃	glucosyl	H	OH	glucosyl-7 kaempférol ou populnine	278	280 (62)	21,8	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁
V ₄	glucosyl	H	OCH ₃	glucosyl-7 kaempféride ou muménine	312	278 (32)	7	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₁
V ₅	glucosyl	OH	OCH ₃	glucosyl-7 méthyl-4' quercétine	287		29,1	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₂

* But. / AcOH/H₂O : 4/1/5

** Alc. isoprop. / H₂O : 22/78

*** m. crésol / AcOH/H₂O : 25/1/24

flavonols synthétisés.

Analyses		Spectres U V (éthanol)			$(\alpha)_D$	Chromatographie sur papier	
Calc. %	Tr. %	$\lambda_{max.}$ en m μ	$\log_{10} \epsilon$	$\log_{10} \epsilon$ produit naturel	pyridine	Solvants	Rf
C 52,17	52,05	255	4,35		- 93° (19°)	But. /AcOH/H ₂ O *	0,35
						AcOH 60 %	0,70
H 5,31	5,25	375	4,23			AcOH 15 %	0,30
C 51,43	51,38	268	4,25		- 94°3 (22°)	But. /AcOH/H ₂ O *	0,50
		325	4,04			AcOH 60 %	0,75
H 5,39	5,39	368	4,31			AcOH 15 %	0,34
		265	4,08	4,19	solution trop colorée	But. /AcOH/H ₂ O *	0,63
		325	3,85	3,94		AcOH 60 %	0,59
		370	4,11	4,22		AcOH 15 %	0,16
		269	4,05	4,19	solution trop colorée	But. /AcOH/H ₂ O *	0,68
		323	3,86	4,02		Alc. isoprop. /H ₂ O **	0,22
		367	4,03	4,26		m. crésol /AcOH/H ₂ O ***	0,73
						AcOH 60 %	0,69
C 55,23	55,09	256	4,43		solution trop colorée	But. /AcOH/H ₂ O *	0,43
						AcOH 60 %	0,57
H 4,60	4,77	374	4,32			AcOH 15 %	0,08

2.5. Conclusion.

Les cinq exemples de synthèse d'hétérosyloxy-7 flavonols présentés dans ce chapitre montrent que le procédé d'ALGAR-FLYNN-OYAMADA modifié par PACHECO pour la synthèse du glucosyl-7 kaempférol à partir de la glucosyloxy-7 flavanone naturelle correspondante : la prunine, s'applique aussi bien à des hétérosyloxy-7 flavanones naturelles que synthétiques et constitue une voie d'accès facile à la synthèse d'hétérosyloxy-7 flavonols hydroxylés en 5. Bien que ce procédé fasse appel à deux réactions successives au sein de la même solution (action de l'eau oxygénée, puis du bisulfite de sodium), le rendement final est acceptable, sauf pour la muménine ou le rhamnoglucosyl-7 kaempférol, et dans les limites où les conditions expérimentales fixées dans le tableau II sont respectées.

Plusieurs points restent cependant à éclaircir, tels que le stade intermédiaire obtenu au cours de la réaction, après l'action de l'eau oxygénée : y a-t-il réellement formation d'un époxyde III ; si tel est le cas, comment se fait alors le passage de l'époxyde à l'hétérosyloxy-7 flavanonol IV, intermédiaire hypothétique dont l'isolement n'a pas encore été généralisé ; comment agit ensuite le bisulfite de sodium ?

Pourquoi le rendement est-il très faible dans le cas de l'action de l'eau oxygénée sur l'isosakuranine ? Pour interpréter ce phénomène, il faut peut-être faire intervenir la formation d'autres produits que les glucosides de flavanonol et de flavonol, lors de l'action de l'eau oxygénée en milieu alcalin à 0° sur le glucoside de flavanone. CHOPIN et DURIX ont montré récemment que cette action de l'eau oxygénée à 0° peut se traduire dans certaines conditions par la formation d'une quantité très appréciable de glucosyloxy-6 aurone à côté de celle de glucosyloxy-7 flavanonol et glucosyloxy-7 flavonol (13). D'autres auteurs ont montré aussi la présence d'hydroxy-2 benzyl-2 coumaranone-3 et d'aryl-2 carboxy-3 coumarone (14).

Une raison semblable pourrait aussi expliquer le rendement particulièrement bas obtenu au cours de la synthèse du rhamnoglucosyl-7 kaempférol effectuée à 0°. Mais ce ne serait certainement pas la formation parasite d'une glucosyloxy-6 aurone qui devrait être incriminée, puisque CHOPIN et DURIX ont étudié cette réaction et n'ont pas décelé sa présence même à l'état de traces. Evidemment, ce cas est un peu particulier, puisque l'obtention du rhamnoglucoside de flavonol néces-

site le passage de sa solution sur une colonne de poudre de cellulose, ce qui peut diminuer notablement le rendement en produit. Ce fait expliquerait alors la différence observée entre les rendements des deux méthodes mises en jeu pour la synthèse du rhamnoglucosyl-7 kaempférol, selon que l'eau oxygénée agit à 0° (Rdt = 4,5 %, après passage de la solution sur poudre de cellulose), ou à température ambiante (Rdt = 22,3 %, après précipitation spontanée du produit au sein même de la solution). Si ce raisonnement est valable, la déduction suivante s'impose : le rendement en glucosyloxy-7 hydroxy-5 flavonol n'est faible que dans le cas où le noyau C de la glucosyloxy-7 flavanone correspondante ne comporte pas d'oxydryle en position 3' ou 4'.

Enfin, pour compléter et généraliser ce procédé de synthèse, il serait intéressant de l'appliquer aux diglucosyloxy-5,7 flavanones, sources des monoglucosyloxy-7 flavanones décrites dans le chapitre I : on devrait aboutir à la synthèse de diglucosyloxy-5,7 flavonols, à moins que la présence du radical glucosyle très encombrant en position 5 ne gêne l'action de l'eau oxygénée : en effet les quelques essais que nous avons tentés dans ce domaine n'ont pas abouti jusqu'à présent.

PARTIE EXPERIMENTALE

=====

Rhamnoglucoside -7 de la méthyl -4' quercétine V₁ (tableau III)

a) Mode opératoire.

10 g. d'hespéridine naturelle (I, R = rhamnoglucosyl, R¹ = OH, R² = OCH₃) sont dissous dans 200 cm³ d'une solution aqueuse de soude 2 N. Après refroidissement vers 0°, puis addition de 10 cm³ d'eau oxygénée à 30 %, la solution est abandonnée 24 h. à 0°. Après une nouvelle addition de 10 cm³ d'eau oxygénée à 30 % et un nouveau séjour à 0° pendant 24 h., le pH est ajusté à 6 avec de l'acide acétique concentré (~ 20 cm³). La solution est ensuite laissée une nuit à 0° ; puis, après addition de 24 g. de bisulfite de sodium en poudre, elle est chauffée à reflux pendant 2 h. Il se forme un abondant précipité jaune de rhamnoglucoside de flavonol qui est essoré et séché sur anhydride phosphorique. Il est recristallisé dans l'eau, ou simplement lavé successivement avec de l'eau tiède et de l'éther pour éliminer l'hespéridine résiduelle.

L'opération peut être effectuée sur une plus grande quantité d'hespéridine, sur 80 g. par exemple : le rendement le plus favorable, soit 46 %, est inchangé si les conditions expérimentales exposées dans le tableau II sont respectées.

b) Preuve de structure par hydrolyse acide.

500 mg de rhamnoglucoside de flavonol sont dissous dans 500 cm³ d'acide sulfurique de normalité N dans de l'acide acétique à 20 %. Cette solution est chauffée à reflux pendant 4 h. Après refroidissement il se forme un précipité qui est essoré, recristallisé dans l'éthanol et identifié à la méthyl-4' quercétine déjà décrite par SESHADRI (28) : elle présente les caractéristiques suivantes :

F = 270° (Litt. F = 259°)

Analyse $C_{16}H_{12}O_7$

Calc. % : C 60,76 H 3,80

Tr. : 60,98 4,00

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 256 \text{ m}\mu$ ($\log_{10} \epsilon = 4,35$) ; 372 (4,34)

Chromatographie sur papier, un seul spot :

$$R_f = \begin{cases} 0,82 \text{ (butanol-acide acétique-eau : 4/1/5/)} \\ 0,75 \text{ (phénol saturé d'eau)} \end{cases}$$

De plus, pour prouver qu'elle est un monométhyl éther de la quercétine, nous l'avons méthylée totalement et convertie ainsi en pentaméthyl - 3, 5, 7, 3', 4' quercétine par chauffage à reflux 30 h. avec du sulfate de méthyle (1 cm³ pour 200 mg de méthyl - 4' quercétine) dans l'acétone, en présence de carbonate de potassium anhydre (3 g.). Le produit est recristallisé dans l'éthanol.

F = 151°. Le point de fusion mélangé avec un échantillon de pentaméthyl - 3, 5, 7, 3', 4' quercétine n'est pas abaissé.

D'autre part, le filtrat obtenu, après essorage de la méthyl-4' quercétine, est libéré des dernières traces d'aglycone par lavage à l'éther ; puis il est neutralisé jusqu'à pH 6-7 par de la baryte cristallisée. Le précipité de sulfate de baryum est séparé par centrifugation. La solution est concentrée au bain-marie sous vide et chromatographiée sur papier dans le système de solvants : butanol - acide acétique - eau (4/1/5/), comparativement à une solution témoin de glucose et de rhamnose. Le chromatogramme est révélé avec le réactif au phtalate d'aniline et montre la présence d'une molécule de glucose et d'une molécule de rhamnose pour une molécule de méthyl-4' quercétine.

Rhamnoglucosyl -7 kaempférol V₂ (tableau III)

{Sa synthèse a été décrite dans le pli cacheté n° 1534 enregistré le 23 janvier 1964 par la Société chimique de France. A peu près

en même temps, CHOPIN et DURIX ont publié une préparation de ce même composé très analogue à celle que nous avons effectuée par action de l'eau oxygénée alcaline à 0° (13)).

a) Mode opératoire à 0°.

5 g. de naringine naturelle (I, R = rhamnoglucosyl, R¹ = H, R² = OH) sont dissous dans 30 cm³ d'une solution de soude 2 N, refroidie à 0°. Après addition de 1,5 cm³ d'eau oxygénée à 30 %, la solution est abandonnée 24 h. à 0°. Après une nouvelle addition de 1,5 cm³ d'eau oxygénée à 30 % et un nouveau séjour à 0° pendant 24 h., le pH est ajusté à 6 avec de l'acide acétique. La solution est laissée une nuit à 0° ; puis, après addition de 3,8 g. de bisulfite de sodium, elle est chauffée à reflux pendant 2 h. Le rhamnoglucoside de flavonol ne cristallisant pas, la solution est soumise à la chromatographie sur poudre de cellulose (Sokafloc B W 200 ; hauteur de la colonne, 45 cm; diamètre, 6 cm), avec l'eau comme solvant d'élution. Deux fractions successives sont recueillies. Le rhamnoglucosyl-7 kaempférol cristallise dans la deuxième fraction, avec un rendement très faible.

b) Mode opératoire à température ambiante (procédé de REICHEL (74))

2 g. de naringine naturelle sont dissous dans 29 cm³ d'une solution de soude 2 N. Après addition de 1,5 cm³ d'eau oxygénée à 30 %, la solution est abandonnée trois jours à température ambiante. Puis le pH est ajusté à 6 avec de l'acide acétique concentré. Le rhamnoglucosyl-7 kaempférol cristallise peu à peu dans la solution. Après essorage, il est recristallisé dans le mélange eau-méthanol (1/1).

c) Preuve de structure par hydrolyse acide.

10 mg. de rhamnoglucosyl-7 kaempférol sont dissous à chaud dans 20 cm³ HCl 5 %. Cette solution est chauffée à reflux pendant 2 h. Après refroidissement, il se forme un précipité qui est essoré et identifié à du kaempférol, obtenu lui-même par hydrolyse chlorhydrique d'un échantillon authentique de glucosyl-7 kaempférol; il présente les caractéristiques suivantes :

F = 275°

Chromatographie sur papier, un seul spot :

Rf = 0,89 (butanol-acide acétique-eau : 4/1/5/)

0,38 (acide acétique 60 %).

EtOH
 $\lambda_{\text{max.}} = 266 \text{ m}\mu \text{ (log}_{10} \epsilon = 4,26) ; 328 (3,85) ; 368 (4,05)$

D'autre part, le filtrat obtenu, après essorage du kaempférol, est évaporé à sec au bain-marie sous vide. Le résidu, après séchage sur de la potasse, est dissous dans 1 cm³ d'eau et chromatographié sur papier, comparativement à des échantillons de glucose et de rhamnose. Après révélation au phtalate d'aniline, le chromatogramme montre la présence d'une molécule de glucose et d'une molécule de rhamnose pour une molécule de kaempférol.

Glucosyloxy-7 flavonols à partir des glucosyloxy-7 flavanones correspondantes synthétiques (tableau III).

Le mode opératoire est la réplique de celui décrit dans le premier paragraphe de cette partie expérimentale, pour la synthèse du rhamnoglucoside-7 de la méthyl-4' quercétine :

$4,5 \times 10^{-4}$ mole de glucosyloxy-7 flavanone synthétique (décrite dans le chapitre I) est dissoute dans 4 cm³ d'une solution de soude 2 N et traitée successivement par $2 \times 0,19 \text{ cm}^3$ d'eau oxygénée à 30 % et 490 mg de bisulfite de sodium. Le glucosyloxy-7 flavonol précipite au sein de la solution. Il est essoré et recristallisé dans le mélange eau-méthanol (1/1).

Nous avons ainsi synthétisé :

a) le glucosyl-7 kaempférol V₃ (tableau III) à partir de la prunine (I, R = glucosyl, R¹ = H, R² = OH).

b) le glucosyl-7 kaempféride V₄ (tableau III) à partir de l'isokuranine (I, R = glucosyl, R¹ = H, R² = OCH₃).

Ces deux composés V_3 et V_4 présentent des caractéristiques identiques à celles des produits naturels ; mêmes points de fusion, mêmes spectres U V et I R et mêmes Rf par chromatographie sur papier dans différents systèmes de solvants.

c) la glucosyl-7 méthyl-4' quercétine V_5 (tableau III) à partir de la glucosyl-7 hespérétine (I, R = glucosyl, $R^1 = OH$, $R^2 = OCH_3$).

La structure de ce composé nouveau a été établie par hydrolyse sulfurique, suivant le même mode opératoire que dans le cas du rhamnoglucoside-7 de la méthyl-4' quercétine : il y a libération d'une molécule de glucose et d'une molécule de méthyl-4' quercétine. Le sucre est identifié par chromatographie sur papier, tandis que l'aglycone est comparée à un échantillon de méthyl-4' quercétine.

CHAPITRE III

=====

SYNTHESE DE MONO ET DI-O-METHYL FLAVONOLS ; ETUDE DE LEURS PROPRIETES SPECTRALES DANS L'ULTRAVIOLET ET L'INFRAROUGE.

3.1. Introduction.

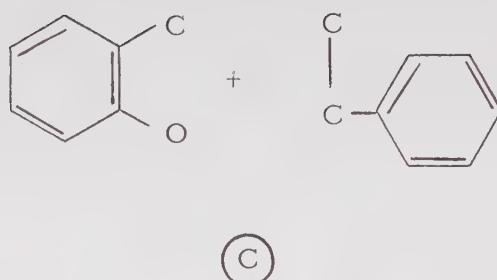
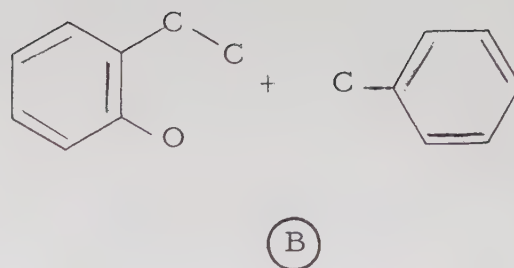
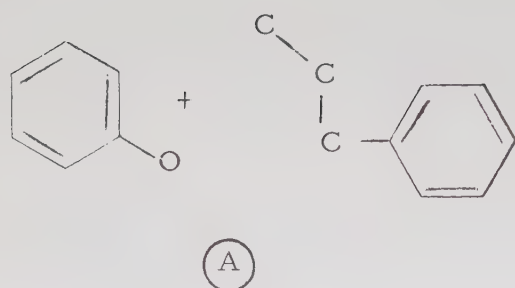
Après la mise au point, dans la première partie de notre travail, d'un procédé de synthèse de glucosyloxy-7 flavonols conduisant à des composés dont l'oxhydryle en 3 est libre, la seconde partie de notre travail a été consacrée à l'élaboration d'une méthode générale de synthèse de glucosyloxy-7 flavonols méthylés ou glucosylés en 3.

Dans ce but, nous avons choisi, comme voie de recherche, la synthèse de glucosides de flavonols par condensation d'un α -halogéno-acétyl-ose, l' α acétobromoglucose, avec un flavonol dont certains oxhydyles, sur lesquels le radical glucosyle doit être greffé, sont libres, tandis que les autres oxhydyles, à l'exception de celui en 5 très peu réactif, sont bloqués par des radicaux alcoyles.

Le point de départ de ce procédé étant des flavonols alcoylés, il était nécessaire d'édifier une méthode de synthèse de ces composés.

Un flavonol a un squelette composé de trois noyaux : deux noyaux aromatiques A et C et un noyau hétérocyclique pyrone B. En fonction de cette structure, les procédés de synthèse de flavonols alcoylés, déjà connus, peuvent être classés suivant trois groupes :

a) les procédés qui consistent à former le noyau hétérocyclique au cours de la réaction chimique mise en œuvre en condensant un noyau aromatique portant une chaîne latérale avec un autre noyau aromatique, d'après l'un des trois schémas suivants :



b) les procédés qui font appel à une matière première contenant déjà le noyau hétérocyclique, mais à un degré d'oxydation différent : tel est le cas des chalcones, des flavanones et des flavanonols alcoylés.

c) les procédés qui mettent en jeu l'alcoylation directe d'un flavonol hydroxylé.

Les deux derniers groupes de procédés b) et c) n'ont pas retenu notre attention. En effet, le groupe b) n'est pas d'accès assez direct. Ainsi certains auteurs ont pu réaliser la conversion d'une chalcone benzylée en flavonol benzylé correspondant (95). Mais faut-il encore auparavant préparer la chalcone benzylée ; ce qui est difficile. D'autre part, le procédé ne peut pas être généralisé à la synthèse de méthyl-3 flavonols alcoylés, composés nécessaires à celle de glucosyloxy-7 méthyl-3 flavonols.

Le groupe c) serait plus accessible ; mais il présente un obstacle majeur : il est impossible de réaliser une alcoylation sélective du flavonol considéré. Par exemple, la benzylation de la méthyl-3 quercétine ne permet pas d'obtenir uniquement la méthyl-3 dibenzyl-3', 4' quercétine nécessaire à la synthèse de la glucosyl-7 méthyl-3 quercétine.

C'est donc uniquement le groupe de procédés a) qui a retenu notre attention. Parmi les trois schémas envisagés A, B et C, le

schéma A, représenté par la condensation d'un phénol avec un ester aroyl-acétique, a été éliminé, car il n'a été appliqué jusqu'à présent qu'à la synthèse de flavones alcoylées (90) et non de flavonols. Il restait donc à choisir entre les deux schémas B et C illustrés respectivement par la condensation d'une O. alcoxyacétophénone avec l'ester d'un acide aromatique ou la condensation d'un ester O. alcoxy-carboxylique avec une acétophénone (21). Nous avons opté pour le schéma B et notamment pour la méthode de synthèse d'ALLAN et ROBINSON qui nous a semblé la mieux adaptée à la synthèse de dérivés alcoylés de flavonols et méthyl-3 flavonols. Cette méthode (tableau I) consiste à condenser, en chauffant, une ω -hydroxyacétophénone, dont l'oxhydryle en ω est protégé par un groupement méthyle (I, R = CH₃) ou benzyle (I, R = -CO C₆ H₅), avec un anhydride d'acide aromatique (II) dont les oxhydryles libres sont bloqués par un radical protecteur, en présence de sel de potassium de l'acide aromatique (76) (77) (78) (79) ou de triéthylamine (52). Cette méthode présente deux avantages capitaux : elle est d'un accès facile, car les matières premières nécessaires à son exécution sont préparées sans trop de difficulté ; de plus elle est très générale et permet une grande souplesse d'utilisation.

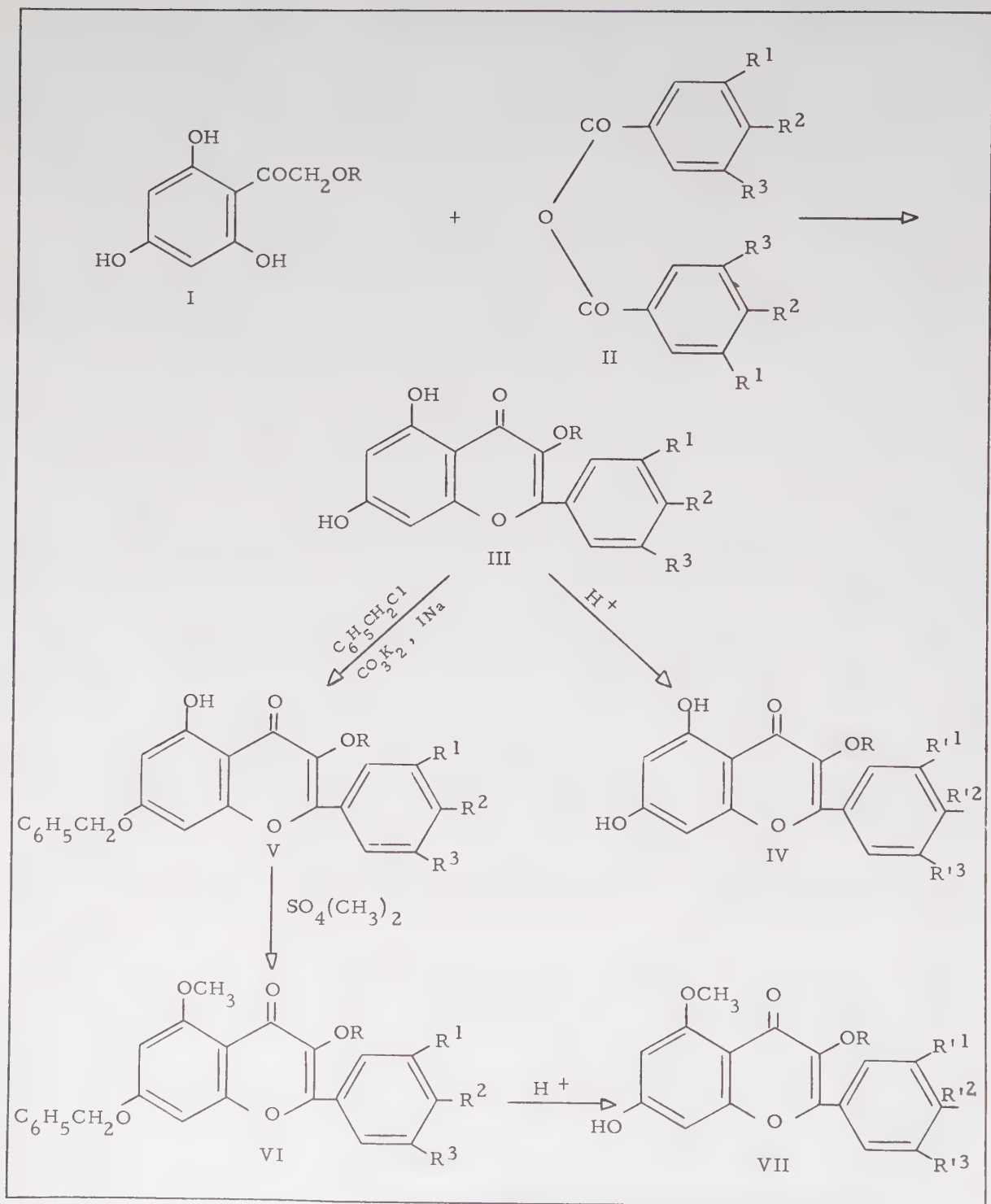
Dans la plupart des exemples cités dans la littérature, les oxhydryles des anhydrides sont bloqués par le radical benzyle -CO C₆ H₅. Seulement dans quelques cas, il a été fait appel au radical benzyle (35) (56) (10) (85) (48) (49) (83) (80) (18) (3). C'est ce groupement protecteur que nous avons choisi : grâce aux propriétés qu'il possède, nous avons pu synthétiser différents flavonols benzylés, ainsi que leurs dérivés méthylés.

3 2. Supériorité du radical protecteur benzyle sur le radical benzoyle.

Le radical benzoyle présente deux inconvénients majeurs que l'on ne retrouve pas dans le cas du radical benzyle :

1) il est très instable en milieu alcalin. Or le produit résultant de la condensation, après chauffage, est traité par de la potasse alcoolique dans le but de détruire l'excès d'anhydride mis en jeu. Ceci entraîne en même temps l'élimination des radicaux benzoyles, si bien qu'aucun benzoyloxy-flavonol ne peut être isolé. Il est alors impossible de les utiliser pour greffer sélectivement des substituants sur les oxhydryles demeurés libres. De plus, même si on parvenait à détourner cette difficulté et à isoler un benzoyloxy-flavonol, on ne pourrait pas greffer un

TABLEAU I



radical glucosyle pour synthétiser un glucosyloxy-flavonol, car la débénylation du produit obtenu pourrait entraîner, à son tour, l'élimination du radical glucosyle.

2) il résiste mal à la chaleur et entre en compétition avec l'anhydride aromatique. Par exemple, lorsque KUHN et LÖW ont formé le dessein de synthétiser la méthyl -3 quercétine (IV, $R = CH_3$, $R^1 = R^2 = OH$, $R^3 = H$) en condensant l' ω -méthoxyphloracétophénone (I, $R = CH_3$) avec l'anhydride de l'acide dibenzoyl- 3, 4 protocatéchique (II, $R^1 = R^2 = OCO C_6 H_5$, $R^3 = H$), ils ne l'ont obtenue, en fait, qu'en tant que produit secondaire, le produit principal étant la méthyl -3 galangine (IV, $R = CH_3$, $R^1 = R^2 = R^3 = H$) (52). D'ailleurs, nous avons essayé de reproduire cette synthèse et nous avons obtenu exclusivement la méthyl -3 galangine.

Devant toutes ces difficultés présentées par le radical benzoyle, nous avons préféré utiliser le radical benzyle. Celui-ci est suffisamment stable en milieu alcalin pour permettre d'isoler, après la condensation selon ALLAN-ROBINSON, un benzyloxy-flavonol. D'autre part, il est éliminé facilement soit par traitement acide, soit par hydrogénolyse en présence de noir de palladium à 5 %, ce dernier procédé présentant en outre l'avantage de ne pas causer de préjudice au radical glucosyle qui reste fixé sur le flavonol, même après la débénylation.

3.3. Aperçu sur le processus opérationnel d'une condensation "selon ALLAN et ROBINSON".

1) Matières premières.

L' ω -méthoxyphloracétophénone (I, $R = CH_3$) (88) (ou l' ω -benzoyloxyphloracétophénone I, $R = CO C_6 H_5$ (79)) est préparée par condensation du méthoxy-acétonitrile (60) (ou du benzoyloxy-acétonitrile (2)) avec la phloroglucine.

L'anhydride de l'acide aromatique benzylé est préparé selon la méthode de T. HEAP et R. ROBINSON (79), c'est-à-dire par condensation, en solution éthéro-pyridinique, de l'acide avec le chlorure correspondant, suivie d'une hydrolyse dans l'eau glacée.

L'acide aromatique benzylé est lui-même préparé, en général, par oxydation de l'aldéhyde benzylé correspondant au moyen de l'eau oxygénée à 10 %, en milieu alcalin : cette méthode, décrite par KAMETANI et KANO (46) a été améliorée par nos soins.

Quant au chlorure de l'acide aromatique benzylé, il est préparé par action du chlorure de thionyle sur l'acide, et il est caractérisé par son anilide.

2) Condensation.

La condensation proprement dite est effectuée par chauffage des réactifs à 160°, sous un vide de 13 mm de mercure et en présence de sable. La technique de cette condensation sous vide a été préconisée quelquefois (23) ; nous en avons généralisé l'emploi. Quant au sable, son rôle est surtout de faciliter les échanges thermiques et d'éviter ainsi toute surchauffe locale. La purification du flavonol benzylé obtenu après condensation est assez délicate : il est nécessaire de saponifier l'excès d'anhydride par traitement alcalin et de séparer ensuite l'acide formé du flavonol, en précipitant sélectivement ce dernier par un courant de gaz carbonique, puis en le cristallisant dans le mélange alcool-benzène.

Nous avons synthétisé de cette façon les dérivés benzylés de flavonols suivants (tableaux I et II) :

- le méthyl - 3 benzyl - 4' kaempférol III₁
- la méthyl - 3 dibenzyl - 3', 4' quercétine III₂
- la méthyl - 3' benzyl - 4' quercétine III₄
- la méthyl - 3 tribenzyl - 3', 4', 5' myricétine III₃.

3.4. Synthèse de méthyl - 3 flavonols.

Par simple débenzylation, en milieu acide, des flavonols énumérés précédemment, nous avons obtenu les méthyl-3 flavonols correspondants (tableaux I et V) (68) (27) (69) :

- le méthyl - 3 kaempférol IV₁
- la méthyl - 3 quercétine IV₂

- la méthyl -3' quercétine ou isorhamnétine IV₄
- la méthyl -3 myricétine IV₃

Les trois premiers composés étaient déjà décrits dans la littérature (52) (79 et 42) (73). En particulier, signalons que SESHADRI et ses Collaborateurs ont préparé la méthyl-3 quercétine sensiblement en même temps que nous et suivant la même méthode (3). Par contre, la méthyl-3 myricétine n'avait encore jamais été synthétisée.

3.5. Synthèse de di - O - méthyl flavonols.

Considérons les méthyl-3 flavonols benzylés (III_{1,2,3}) que nous avons synthétisés : ils présentent tous, deux oxhydryles libres, l'un en position 5, l'autre en position 7. Or il est reconnu depuis longtemps que l'oxhydryle en 7 d'un flavonol est plus réactif que celui en 5 qui participe généralement à une liaison hydrogène avec le groupe-carbonyle en 4. JURD, par exemple, a étudié l'alcoylation sélective de l'oxhydryle en 7 d'une polyhydroxyflavone : la quercétine (42) ; il a montré aussi que la benzylation des différents oxhydryles de ce composé se fait préférentiellement dans l'ordre suivant : 7 > 4' > 3 > 5 > 3' (43). Nous avons alors pensé qu'en protégeant, par benzylation sélective, l'oxhydryle en 7 des méthyl -3 flavonols benzylés considérés, nous pourrions ensuite méthyler l'oxhydryle en 5 de ces flavonols, ce qui nous conduirait, après débenzylation, à des diméthoxy-3, 5 flavones différemment substituées.

Ces composés nous intéressaient tout particulièrement. En effet si un certain nombre de mono, di et poly - O - méthyl -flavonols ont été extraits de plantes, jusqu'à présent aucune diméthoxy-3, 5 flavone n'a été isolée. Il nous a alors paru précieux de synthétiser quelques composés de ce type pour les avoir ensuite comme corps de référence et pour étudier notamment leurs propriétés spectrales comparativement à des flavonols monométhylés en 3 ou en 5.

Dans le but de mettre au point ce procédé de synthèse, nous l'avons appliqué tout d'abord à un cas simple, celui de la quercétine. Nous avons benzylé partiellement cette polyhydroxyflavone au moyen du chlorure de benzyle dans l'acétone bouillante en présence de carbonate de potassium, avec de l'iodure de sodium comme catalyseur. Puis

nous avons méthylé en 5 la tétrabenzyl -3, 7, 3', 4' quercétine, ainsi obtenue, par un large excès de sulfate de méthyle, dans l'acétone bouillante, en présence de carbonate de potassium ; enfin, nous avons débenzylé la méthyl-5 tétrabenzyl -3, 7, 3', 4' quercétine par chauffage dans une solution d'acides chlorhydrique et acétique concentrés. Nous avons ainsi élaboré une nouvelle synthèse de la méthyl -5 quercétine déjà préparée par KUHN et LÖW (52) puis par JURD (44) et aussi identifiée par E. WADA à l'aglycone d'un rhamnosyl -3 flavonol isolé des fleurs d'une azalée (92).

Appliquant cette suite de réactions, c'est-à-dire benzyla-
tion en 7, méthylation en 5 et débénylation (tableau I), aux méthyl -3
flavonols benzylés III₁, III₂, III₃, nous avons obtenu successivement les
composés nouveaux suivants (tableaux III, IV, V) (68) (27) (69) :

1) à partir du méthyl -3 benzyl-4' kaempférol III₁ :

- le méthyl-3 dibenzyl-7, 4' kaempférol V₁
- le diméthyl-3, 5 dibenzyl-7, 4' kaempférol VI₁
- le diméthyl-3, 5 kaempférol VII₁

2) à partir de la méthyl-3 dibenzyl-3', 4' quercétine III₂ :

- la méthyl-3 tribenzyl-7, 3', 4' quercétine V₂
- la diméthyl-3, 5 tribenzyl-7, 3', 4' quercétine VI₂
- la diméthyl-3, 5 quercétine VII₂

3) à partir de la méthyl-3 tribenzyl-3', 4', 5' myricétine III₃ :

- la méthyl-3 tétrabenzyl-7, 3', 4', 5' myricétine V₃
- la diméthyl-3, 5 tétrabenzyl-7, 3', 4', 5' myricétine VI₃.
- la diméthyl-3, 5 myricétine VII₃.

3.6. Propriétés spectrales et fluorescence dans l'ultraviolet des O - méthyl flavonols synthétisés.

1) Spectres ultraviolet dans l'éthanol 95°

L'influence de la méthylation en 3 d'un flavonol sur son spectre a déjà été étudiée (45) (53) (54). Nous la confirmerons donc, en lui alliant les influences de la méthylation en 5 et de la substitution des autres oxhydrides du flavonol considéré sur la position des deux bandes spectrales I et II, la bande I étant la bande la plus proche du visible, c'est-à-dire comprise entre 290 et 400 m μ et la bande II étant située dans l'ultraviolet plus lointain, entre 230 et 290 m μ . (70)

a) La méthylation en 3 d'un flavonol exerce un effet hypsochrome sur la bande I, de l'ordre de 13 à 15 m μ ; le spectre ultraviolet de la méthyl-3 myricétine, composé nouveau, suit cette règle (tableau VIII).

b) Cet effet hypsochrome est légèrement plus accentué si l'oxhydryle en 7 et ceux du cycle C sont substitués. Ex. :

- méthyl-3 dibenzyl-7, 4' kaempférol V₁ (tableau VI)
- méthyl-3 tribenzyl-7, 3', 4' quercétine : V₂ (tableau VII).
- méthyl-3 tétrabenzyl-7, 3', 4', 5' myricétine : V₃ (tableau VIII).

c) La méthylation en 3 et 5 exerce sur la bande I un effet hypsochrome de l'ordre de 30 m μ , plus intense que dans le cas de la simple méthylation en 3 ou en 5, et souvent accompagné d'un léger effet hypsochrome sur la bande II, de l'ordre de 5 m μ . Ex. :

- diméthyl-3, 5 kaempférol VII₁ (tableau VI)
- diméthyl-3, 5 quercétine VII₂ (tableau VII)
- diméthyl-3, 5 myricétine VII₃ (tableau VIII)

d) Cet effet hypsochrome est encore plus accentué si la méthylation en 3 et 5 est associée à une substitution de l'oxhydryle en 7 et des oxhydrides du noyau C. Ex. :

- diméthyl-3, 5 dibenzyl-7, 4' kaempférol VI₁ (tableau VI)
- diméthyl-3, 5 tribenzyl-7, 3', 4' quercétine VI₂ (tableau VII)

- diméthyl-3, 5 tétrabenzyl-7, 3', 4', 5' myricétine VI₃ (tableau VIII).

2) Spectres ultraviolet dans différents réactifs.

a) Réactif chélatant : le chlorure d'aluminium ($1,86 \text{ M} \times 10^{-2}$ dans l'éthanol 95°).

Les ions Al^{3+} réagissent sur les fonctions carbonyle en 4 et hydroxyle libre en 5, pour former des chélates. Cette formation se traduit par d'importantes modifications spectrales : déplacement bathochrome des bandes I et II accompagné d'un dédoublement de la bande I. Ex. :

- méthyl-3 quercétine IV₂ (tableau VII)
- méthyl-3 tribenzyl-7, 3', 4' quercétine : V₂ (tableau VII) etc...

Par contre, si le méthyl-3 flavonol est substitué sur l'oxhydryle en 5, la formation de chélate est impossible : il n'y a pratiquement pas de déplacement des bandes spectrales, en présence de chlorure d'aluminium. Cette observation nous a permis de vérifier la pureté de nos composés tels que le diméthyl-3, 5 kaempférol VII₁, la diméthyl-3, 5 quercétine VII₂ ou la diméthyl-3, 5 myricétine VII₃ ; de plus elle constitue, dans une analyse structurale, un indice relativement sûr du blocage de l'oxhydryle en 5 d'un composé flavonique, à condition toutefois que l'oxhydryle en 3 ne soit pas libre ; sinon les ions Al^{3+} réagiraient sur cet oxhydryle, ce qui entraînerait un déplacement spectral bathochrome des bandes I et II, comme dans le cas de la méthyl-5 quercétine.

b) Réactif ionisant : la soude N/100 dans l'éthanol 10°.

Ses ions alcalins réagissent sur n'importe lequel des oxhydryles phénoliques libres d'une polyhydroxyflavone ; ce qui se traduit par un important déplacement bathochrome des bandes spectrales I et II. Ex. :

- méthyl-3 quercétine IV₂ (tableau VII)
- diméthyl-3, 5 quercétine VII₂ (tableau VII) etc...

Cet effet bathochrome s'accompagne souvent de l'apparition d'une troisième bande spectrale à 225 mμ, dans le cas de nos composés.

Notons cependant que dans cette étude spectrale, nous avons évité de considérer les flavonols et leurs dérivés benzylés, relativement instables en milieu alcalin. Nous ne nous sommes préoccupés que de leurs dérivés méthylés en 3 ou 3 et 5, polyhydroxylés en 7, 3', 4' et 5'.

3) Fluorescence dans l'ultraviolet.

KUHN et LÖW ont observé que des flavonols, mis en solution dans l'anhydride acétique, émettent une fluorescence en lumière ultraviolette, s'ils ne présentent pas de groupement oxhydryle en 5, ou bien si ce groupement est étherifié (52). Nous avons confirmé ce phénomène qui semble général : les flavonols que nous avons synthétisés émettent une fluorescence jaune s'ils sont méthylés en 5 (Ex. méthyl-5 quercétine) et une fluorescence blanc-bleuté s'ils sont méthylés en 3 et 5 (Ex. diméthyl-3, 5 quercétine). C'est donc un phénomène d'intérêt analytique, puisqu'il permet de distinguer les flavonols substitués en 5 de ceux dont l'oxhydryle en 5 est libre ; c'est un critère qui vient s'ajouter à celui du spectre en présence de chlorure d'aluminium.

3.7. Propriétés spectrales dans l'infrarouge.

Nous limiterons notre étude à celle des variations de la fréquence carbonyle d'un flavonol en fonction de ses substituants. Ceci nous permettra, cependant, grâce à la gamme variée de nos composés, de contribuer à l'élaboration de règles déjà esquissées dans ce domaine par quelques auteurs (40) (84) (36) (11) (55) (50) (38).

On sait que la fréquence carbonyle libre se situe vers 1715 cm^{-1} (Ex. : acétone). Une conjugaison de la double liaison cétonique avec un noyau phényle abaisse cette fréquence à 1687 cm^{-1} (cas d'une flavanone où "CO" est conjugué avec le noyau A) ; tandis qu'une conjugaison avec deux noyaux phényles l'abaisse vers 1660 cm^{-1} . C'est ainsi que dans une flavone où "CO" est conjugué non seulement avec le noyau A, mais aussi avec le noyau C par l'intermédiaire de la double liaison en 2 = 3, la fréquence carbonyle est définie à :

1660 cm^{-1} (38) (40).

Considérons maintenant le tableau IX des fréquences carbonyles de nos composés. Voici les remarques que nous déduisons de son observation :

a) un flavonol dont le noyau A est de type phloroglucique (hydroxyle en 5) présente une fréquence carbonyle aux environs de 1660 cm^{-1} , donc sensiblement identique à celle d'une flavone. Ex. : kaempférol, quercétine, myricétine, méthyl-3' quercétine.

b) la méthylation en 3 de ce flavonol n'abaisse que légèrement sa fréquence carbonyle, d'une valeur environ de 10 cm^{-1} .
Ex. : méthyl-3 kaempférol, méthyl-3 quercétine, méthyl-3 myricétine.

c) si l'hydroxyle en 7 et ceux du noyau C sont benzylés, cet abaissement de fréquence dû à la méthylation en 3 est atténué.
Ex. : méthyl-3 dibenzyl-7, 4' kaempférol,
méthyl-3 tribenzyl-7, 3', 4' quercétine. etc...

d) Par contre, la simple méthylation en 5 abaisse considérablement la fréquence carbonyle d'environ $20\text{ à }30\text{ cm}^{-1}$, quels que soient même les autres substituants du flavonol.
Ex. : méthyl-5 quercétine
méthyl-5 tétrabenzyl-3, 7, 3', 4' quercétine.

e) Enfin la double méthylation en 3 et 5 d'un flavonol ayant un noyau A type phloroglucique abaisse la fréquence carbonyle de façon plus importante encore que la simple méthylation en 3 ou 5.

Toutes les remarques générales que nous avons faites se sont très fidèlement reproduites d'un composé à un autre. Elles montrent l'influence prépondérante de l'hydroxyle en 5 d'un flavonol sur les valeurs de la fréquence carbonyle, ce qui doit être certainement lié à l'existence d'une liaison hydrogène très forte entre cet hydroxyle et le groupement carbonyle en 4. La preuve de l'existence de cette liaison hydrogène a déjà été établie par des faits chimiques (faible réactivité de l'hydroxyle en 5) et chromatographiques (38). Elle est renforcée ici par le fait que le spectre infrarouge d'un composé tel que le méthyl-3 dibenzyl-7, 4' kaempférol ou la méthyl-3 tribenzyl-7, 3', 4' quercétine ne présente pas de bande hydroxyle, ce qui indique bien que l'hydroxyle en 5 est masqué par une liaison intramoléculaire.

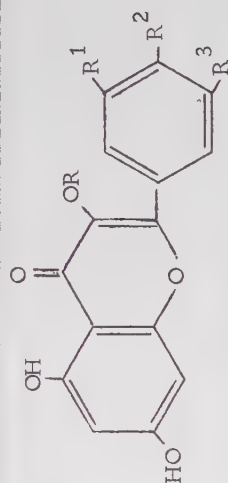
3.8. Conclusion.

Nous avons généralisé la méthode de synthèse de flavonols d'ALLAN et ROBINSON en l'appliquant à la synthèse d'une série de flavonols benzylés nécessaires à la synthèse de glucosides de flavonols.

Nous avons complété ce travail en synthétisant plusieurs méthoxy-3 et diméthoxy-3, 5 flavones polyhydroxylées. La gamme variée de ces composés nous a permis une brève étude spectrale ultraviolette et infrarouge, suffisante cependant pour en déduire les lois qui traduisent l'influence de la méthylation en 3 ou en 5 sur l'allure d'un spectre.

D'autre part, il était intéressant de synthétiser des diméthoxy-3, 5 flavones polyhydroxylées, jusqu'alors inconnues et susceptibles désormais de jouer le rôle de corps de référence dans les déterminations de structures de composés isolés de plantes.

TABLEAU II : condensation.

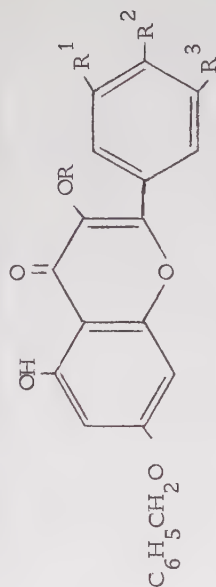


N°	R	R ¹ *	R ² *	R ³ *	NOMS	Points de fusion (°C)		Rdt %	Formules brutes	Analyses **	
						Trouvé	litt.			Calc. %	Tr. %
III ₁	-CH ₃	H	-OBz	H	méthyl-3 benzyl-4' kaempférol	280	280 (49)	32	C ₂₃ H ₁₈ O ₆	C 70,77 H 4,615	69,59 4,12
III ₂	-CH ₃	-OBz	-OBz	H	méthyl-3 dibenzyl-3', 4' quercétine	180	155 (85)	30	C ₃₀ H ₂₄ O ₇	C 72,58 H 4,84	73,44 4,80
III ₃	-CH ₃	-OBz	-OBz	-OBz	méthyl-3 tribenzyl-3', 4', 5' myricétine	245		29	C ₃₇ H ₃₀ O ₈	C 73,75 H 4,98	73,77 5,59
III ₄	-H	-OCH ₃	-OBz	H	méthyl-3' benzyl-4' quercétine	245		33	C ₂₃ H ₁₈ O ₇	C 67,98 H 4,43	64,75 4,53

* -OBz = -OCH₂C₆H₅.

** Malgré des purifications répétées, les analyses de ces composés n'ont jamais été impeccables ; toutefois, ces produits sont assez purs pour les opérations ultérieures.

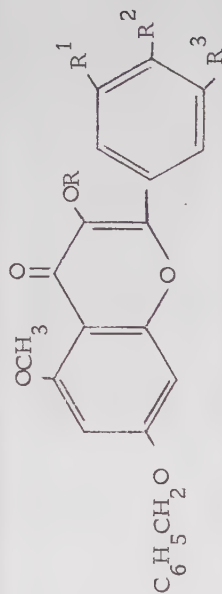
TABEAU III : benzylation en 7.



N°	R	R ¹ *	R ² *	R ³ *	NOMS	Points de fusion (°C)		Rdt %	Formules brutes	Analyses	
						Trouvé	Litt.			Calc. %	Tr. %
V ₁	-CH ₃	H	-OBz	H	méthyl-3 dibenzyl-7, 4' kaempférol	124°		57,6	C ₃₀ H ₂₄ O ₆	C 75,00 H 5,00	74,69 5,02
V ₂	-CH ₃	-OBz	-OBz	H	méthyl-3 tribenzyl-7, 3', 4' quercétine	120°		54,4	C ₃₇ H ₃₀ O ₇	C 75,77 H 5,12	75,67 5,28
V ₃	-CH ₃	-OBz	-OBz	-OBz	méthyl-3 tétra benzyl-7, 3', 4', 5' myricétine	166°		80,5	C ₄₄ H ₃₆ O ₈ H ₂ O	C 74,37 H 5,35	74,55 5,06

* - OBz = - OCH₂C₆H₅

TABLEAU IV : méthylation en 5



N°	R	R ¹ *	R ² *	R ³ *	NOMS	Points de fusion (°C)		Rdt %	Formules brutes	Analyses	
						Trouvé	Litt.			Calc. %	Tr. %
VI ₁	-CH ₃	H	-OBz	H	diméthyl-3, 5 dibenzyl-7, 4' kaempférol	129°		68	C ₃₁ H ₂₆ O ₆	C 72,65 H 5,47	72,43 5,52
VI ₂	-CH ₃	-OBz	-OBz	H	diméthyl-3, 5 tribenzyl-7, 3', 4' quercétine	144° 146		55,7	C ₃₈ H ₃₂ O ₇	C 76,00 H 5,33	75,77 5,33
VI ₃	-CH ₃	-OBz	-OBz	-OBz	diméthyl-3, 5 tétra-benzyl-7, 3', 4', 5' myricétine	175		73,9	C ₄₅ H ₃₈ O ₈	C 76,49 H 5,38	76,55 5,38

* -OBz = -OCH₂C₆H₅

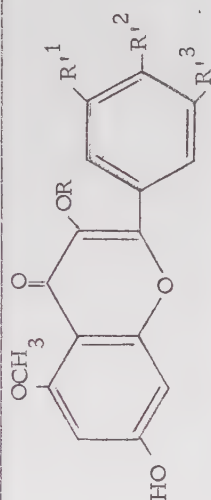
TABLEAU V : Débenzylation.

N°	R	R ¹	R ²	R ³	NOMS	Points de fusion (°C)		Rdt% en produit sublimé et recrist.	Formules brutes	Analyses	
						Trouvé	Litt.			Calc. %	Tr. %

Chemical structure of a chromone derivative with substituents R¹, R², R³, and OR.

IV ₁	CH ₃	H	OH	H	méthyl-3 kaempférol	276	270- 272 (73)	35, 5	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	C 64,00 H 4,00	64, 21 4, 23
IV ₂	CH ₃	OH	OH	H	méthyl-3 quercétine	275	273- 275 (52)	36, 4	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	C 60,76 H 3,80	60, 67 4, 06
dérivé tétraacétylé						183	182- 184 (52)		C ₂₄ H ₂₀ O ₁₁	C 59,50 H 4,13	59, 61 4, 09
IV ₃	CH ₃	OH	OH	OH	méthyl-3 myricétine	322		37	C ₁₆ H ₁₂ O ₈	C 57,83 H 3,61	57, 63 3, 85
IV ₄	H	OCH ₃	OH	H	méthyl-3' quercétine ou isorhamnétine	307	305 (79) (42)	46	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	C 60,76 H 3,80	60, 84 3, 84

TABLEAU V : débenzylation (suite)



VII ₁	CH ₃	H	OH	H	diméthyl-3, 5 kaempférol	278		37	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	C 64, 97 H 4, 46	64, 91 4, 56
VII ₂	CH ₃	OH	OH	H	diméthyl-3, 5 quercétine	268 (ramol. à 170°)		39	C ₁₇ H ₁₄ O ₇	C 61, 82 H 4, 24	61, 77 4, 38
VII ₃	CH ₃	OH	OH	OH	diméthyl-3, 5 myricétine	308		32	C ₁₇ H ₁₄ O ₈ , H ₂ O	C 56, 04 H 4, 40	56, 14 4, 47
dérivé tétraacétylé						208			C ₂₅ H ₂₂ O ₁₂	C 58, 37 H 4, 28	58, 55 4, 26

TABLEAU VI

COMPOSES	Ethanol 95°		AlCl ₃ , 6 H ₂ O dans éthanol 95° (4,5 g./l.)			NaOH N/100 dans éthanol 10°		Fluorescence UV 1 mg flavonol dans 1 cm ³ (CH ₃ CO) ₂ O
	λ _{max.}	mμ	log ₁₀ ε	λ _{max.}	mμ	log ₁₀ ε	λ _{max.}	
Kaempférol	266		4,26	270		4,30		faiblement jaune
	328		3,85	304		3,82		
	368		4,05	347		3,92		
Méthyl-3 kaempférol				421		4,15		nulle
	268		4,29	277		4,28	274	
	299		4,08	304		4,10	325	
	353		4,26	345		4,22	398	
Diméthyl-3, 5 kaempférol				397		4,13		blanc bleuté
	265		4,31	264		4,31	271	
	302		4,12	305		4,15	319	
Méthyl-3 dibenzyl-7, 4' kaempférol	340		4,32	340		4,32	386	nulle
	269		4,37	279		4,35		
Diméthyl-3, 5 dibenzyl-7, 4' kaempférol	350		4,30	304		4,17		blanc bleuté
				342		4,30		
				400		4,14		
	265		4,37	265		4,37		
	335		4,33	335		4,33		

TABEAU VIII

COMPOSES	Ethanol 95°		AlCl ₃ , 6 H ₂ O dans éthanol 95° (4,5 g./l.)			NaOH N/100 dans éthanol 10°		Fluorescence UV 1 mg flavonol dans 1 cm ³ (CH ₃ CO) ₂ O
	λ max. m μ	log ₁₀ ε	λ max. m μ	log ₁₀ ε	λ max. m μ	λ max. m μ	log ₁₀ ε	
Myricétine	255 378	4,21 4,29	270 435					
Méthyl- 3 myricétine	255 305 365	4,22 3,91 4,27	272 309 355 410	4,23 3,85 4,00 4,17				nulle
Diméthyl-3, 5 myricétine	252 300 346	4,18 3,84 4,15	252 300 346	4,18 3,84 4,15	265 315 390		4,27 3,86 4,07	blanc bleuté
Méthyl-3 tétrabenzyl-7, 3', 4', 5' myricétine	269 349	4,32 4,29	281 302 345 401	4,32 4,10 4,25 4,12				nulle
Diméthyl-3, 5 tétrabenzyl-7, 3', 4', 5' myricétine	259 338	4,34 4,34	259 338	4,34 4,33				blanc bleuté

TABLEAU VII

COMPOSES	Ethanol 95°			AlCl ₃ , 6 H ₂ O dans éthanol 95° (4,5 g./l.)			NaOH N/100 dans éthanol 10°			Fluorescence UV 1 mg. flavonol dans 1 cm ³ (CH ₃ CO) ₂ O
	λ max.	m μ	log ₁₀ ε	λ max.	m μ	log ₁₀ ε	λ max.	m μ	log ₁₀ ε	
Quercétine	257 295 373		4,30 3,83 4,29	267 303 361 426		4,325 3,86 3,86 4,265				nulle (52)
Méthyl-3' quercétine ou isorhamnétine	255 305 375		4,30 3,86 4,32	264 303 359 428		4,35 3,78 3,99 4,33				faiblement jaune
Méthyl-5 quercétine	254 298 368		4,34 3,87 4,35	263 333 428		4,40 3,50 4,49	243 325		4,19 4,48	jaune intense (52)
Méthyl-3 quercétine	257 298 360		4,33 3,96 4,30	269 298 360 403		4,31 3,96 4,15 4,23	271 326 405		4,38 4,03 4,49	nulle (52)
Diméthyl-3, 5 quercétine	252 300 346		4,33 3,99 4,32	253 300 346		4,29 3,97 4,29	265 316 385		4,40 4,03 4,15	blanc bleuté

TABEAU VII suite

Tétrabenzyl-3, 7, 3', 4' quercétine	257 355	4, 43 4, 29	280 355 402	4, 39 4, 21 4, 16				nulle
Méthyl-3 tribenzyl-7, 3', 4' quercétine	256 356	4, 37 4, 30	263 280 355 402	4, 29 4, 32 4, 23 4, 17				nulle
Méthyl-5 tétrabenzyl-3, 7, 3', 4' quercétine	252 340	4, 46 4, 34	252 340	4, 47 4, 34				blanc bleuté
Diméthyl-3, 5 tribenzyl-7, 3', 4' quercétine	251 342	4, 39 4, 33	251 342	4, 39 4, 33				blanc bleuté

Le spectre de ces neuf composés présente, dans l'éthanol 95°, un épaulement entre 265 et 270 m μ .

TABLEAU IX

COMPOSES	Fréquence carbonyle en cm^{-1}
Kaempférol Méthyl-3 kaempférol Diméthyl-3, 5 kaempférol Méthyl-3 dibenzyl-7, 4' kaempférol Diméthyl-3, 5 dibenzyl-7, 4' kaempférol	1660 1650 épaul ^t à 1630 ou pic à 1600. 1660 1630
Quercétine Méthyl-3' quercétine ou isorhamnétine Méthyl-5 quercétine Méthyl-3 quercétine Diméthyl-3, 5 quercétine Tétrabenzyl-3, 7, 3', 4' quercétine Méthyl-3 tribenzyl-7, 3', 4' quercétine Méthyl-5 tétrabenzyl-3, 7, 3', 4' quercétine Diméthyl-3, 5 tribenzyl-7, 3', 4' quercétine	1665 1660 1640 1650 épaul ^t à 1630 ou pic à 1600. 1660 1660 1630 1630
Myricétine Méthyl-3 myricétine Diméthyl-3, 5 myricétine Méthyl-3 tétrabenzyl-7, 3', 4', 5' myricétine Diméthyl-3, 5 tétrabenzyl-7, 3', 4', 5' myricétine	1660 1650 épaul ^t à 1630 ou pic à 1600. 1652 1630

PARTIE EXPERIMENTALE

=====

1 - Acides phénoliques benzylés.

a) Dans un ballon de 2 litres, à 3 tubulures, muni d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique et d'une boule à brome, on introduit 0,13 mole d'aldéhyde phénolique benzylé qu'on dissout à chaud dans le minimum d'éthanol (~ 700 cm³). On ajoute peu à peu au mélange réactionnel chauffé à reflux une solution de 16 g. de soude dans 400 cm³ d'eau, puis goutte à goutte, en 3 h., 400 cm³ d'eau oxygénée à 10%.

On laisse ensuite refroidir la solution à température ambiante. On l'acidifie à pH 3 avec de l'acide chlorhydrique concentré : il se forme un précipité blanc d'acide qu'on essore.

Acide dibenzyloxy-3, 4 benzoïque à partir de l'aldéhyde dibenzylprotocatéchique (46)

$F = 185^{\circ}$ (Litt. Rdt = 70 % $F = 181^{\circ}5 - 183^{\circ}$ (46))

Rdt = 96 %

Acide méthoxy-3 benzyloxy-4 benzoïque à partir de l'aldéhyde benzylvanillique (56)

Rdt = 98,3 % $F = 169^{\circ}$ (Litt. = 169° (56))

Acide p. benzyloxybenzoïque à partir de l'aldéhyde p. benzyloxybenzoïque (7)

Rdt = 92,6 % $F = 188^{\circ}$ (Litt. = 188° (18))

b) Acide tribenzyloxy-3, 4, 5 benzoïque

Dans un ballon de 2 litres, à 3 tubulures, muni d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique et d'une boule à brome, on introduit : 40 g d'acide gallique, 500 cm³ d'éthanol 95° et 176 cm³ de chlorure de benzyloxy rectifié.

On chauffe à reflux pendant 1 h. le mélange réactionnel, puis on le laisse reposer 3 h. à température ambiante. Ensuite on ajoute goutte à goutte en 4 h. 306 cm³ de soude 5 N, tout en chauffant modérément à reflux : la solution, initialement jaune, se colore en rouge sombre. On la laisse reposer une nuit à température ambiante. Puis on ajoute goutte à goutte, assez rapidement, 120 cm³ d'une solution de potasse à 22,2 % dans l'éthanol à 50 %. On chauffe à reflux 2 h. Puis, on ajoute de l'eau pour dissoudre le sel de potassium de l'acide formé. Après refroidissement de la solution, celle-ci est décantée : la couche inférieure, peu importante, est éliminée ; la couche supérieure rouge est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique concentré : il se forme un précipité jaune d'acide tribenzyl-gallique qu'on essore, sèche et recristallise dans 300 cm³ d'un mélange alcool-benzène (1/1). On obtient ainsi 46 g de cristaux incolores.

Rdt = 44,5 %

F = 192°

{ Litt. Rdt = 30 %

F = 189° (12) }

2 - a) Chlorures des acides benzylés.

Dans un ballon de 250 cm³ muni d'un réfrigérant ascendant, 0,12 mole d'acide phénolique benzylé et 80 cm³ de chlorure de thionyle rectifié sont chauffés à reflux au bain-marie pendant 2 h. 30 mn. L'excès de chlorure de thionyle est éliminé par distillation sous vide. Le résidu solide est lavé avec de l'hexane anhydre, dissous à froid dans le minimum de benzène anhydre, puis précipité par addition d'hexane anhydre, et enfin essoré.

Chlorure de l'acide dibenzyloxy-3, 4 benzoïque

Rdt = 67 %

F = 96°

{ Litt. = 85° - 91° (46) }

Chlorure de l'acide méthoxy-3 benzyloxy-4 benzoïque

Rdt = 67,3 %

F = 66° (Litt. = 61° - 62° (51))

Chlorure de l'acide p. benzyloxybenzoïque

Rdt = 71,8 %

F = 106° (Litt. = 110° (18))

Chlorure de l'acide tribenzyloxy-3, 4, 5 benzoïque

Rdt = 83 %

F = 119° (Litt. = 115° - 116° (81))

b) Caractérisation des chlorures par leurs anilides.

0,003 mole de chlorure est dissous dans 5 cm³ de benzène, puis additionnée d'une solution de 1 cm³ d'aniline (0,01 mole) dans 15 cm³ de benzène : il y a formation d'un abondant précipité d'anilide qui est lavé, au sein de la solution, avec de l'acide chlorhydrique N/20, puis avec de l'eau. Le benzène est évaporé et l'anilide est recristallisé dans l'éthanol.

Anilide de l'acide dibenzyloxy-3, 4 benzoïque :

F = 174°

Analyse C₂₇ H₂₃ O₃ N

Calc. % : N 3,42

Tr. : 3,38

Anilide de l'acide méthoxy-3 benzyloxy-4 benzoïque :

F = 164°

Analyse C₂₁ H₁₉ O₃ N

Calc. % : N 4,20

Tr. : 4,21

Anilide de l'acide p. benzyloxybenzoïque

F = 208°

Analyse $C_{20}H_{17}O_2N$

Calc. % : N 4,62

Tr. : 4,66

Anilide de l'acide tribenzyloxy-3, 4, 5 benzoïque

F = 180°

Analyse $C_{34}H_{29}O_4N$

Calc. % : N 2,72

Tr. : 2,69

3 - Anhydrides des acides benzylés. (Selon la technique de
HEAP et ROBINSON (79))

Dans un erlenmeyer de 250 cm³ fermé par un bouchon portant une ampoule à chlorure de calcium, 0,03 mole d'acide phénolique benzylé et 0,03 mole de son chlorure sont mises en suspension dans un mélange de 150 cm³ d'éther anhydre et de 29 cm³ de pyridine séchée sur des pastilles de soude, pendant 24 h., avec agitation temporaire. Puis le mélange réactionnel est versé sur 300 cm³ d'eau glacée ; le précipité d'anhydride est essoré après 30 mn, lavé avec 100 cm³ d'acide chlorhydrique N/10, 100 cm³ de carbonate de sodium N/10 et enfin 100 cm³ d'eau, toutes ces solutions étant préalablement refroidies. L'anhydride est séché dans un dessiccateur à vide contenant de l'anhydride phosphorique ; puis il est recristallisé dans de l'acétate d'éthyle anhydre.

Anhydride de l'acide dibenzyloxy-3, 4 benzoïque :

Rdt : 75,6 %

F = 129° (Litt. = 128° - 129° (85))

Anhydride de l'acide méthoxy-3 benzyloxy-4 benzoïque :

Rdt : 72,5 %

F = 139° (Litt. = 136° (56))

Anhydride de l'acide p. benzyloxybenzoïque :

Rdt : 56,5 %

F = 119° (Litt. = 118° - 119° (18))

Anhydride de l'acide tribenzyloxy-3, 4, 5 benzoïque :

Rdt : 83 %

F = 168° (Litt. = 166° (82))

4 - Sels de potassium des acides benzylés.

Une solution acétonique d'acide benzylé est ajoutée à une solution aqueuse de potasse normale, en quantités équimoléculaires. Puis le solvant est évaporé et le sel de potassium est séché sous vide à 50°-60°.

5 - Condensation thermique. (Tableau II)

Dans un ballon de 250 cm³, on introduit un mélange finement pulvérisé d' ω méthoxyphloracétophénone ou d' ω benzoyloxyphloracétophénone (0,015 mole), d'anhydride d'acide phenolique benzylé (0,028 mole), de sel de potassium de l'acide (0,008 mole) et de sable (40 % du poids total des réactifs), ce dernier devant faciliter les échanges thermiques. Ce mélange est chauffé pendant 8 h. dans un bain métallique à 160°, sous un vide de 13 mm de mercure. Puis l'agglomérat est chauffé à reflux pendant 30 mn. avec 100 cm³ d'une solution de potasse à 4 % dans le méthanol ; la solution est filtrée ; s'il reste sur le filtre du produit, celui-ci est traité à nouveau par la potasse dans les mêmes conditions, puis les solutions méthanoliques sont réunies ; le méthanol est

éaporé sous vide ; le résidu est repris par 1 l. d'eau ; et le flavonol benzylé est précipité, à partir de cette solution, par passage d'un courant de gaz carbonique ; après essorage, il est soumis à plusieurs lavages avec une solution de bicarbonate de sodium à 5 % qui élimine en partie l'acide aromatique ; ensuite il est purifié par dissolution dans le mélange éthanol-benzène (1/1) : l'acide aromatique résiduel cristallise en premier ; après concentration de la solution, le flavonol benzylé est recueilli.

6 - Benzylation en 7 (Tableau III)

0,001 mole de flavonol benzylé est dissoute à chaud dans le minimum d'acétone anhydre, puis additionnée de 0,127 cm³ de chlorure de benzyle rectifié (0,0011 mole), de 195 mg de carbonate de potassium préalablement séché sous vide au bain-marie à 50° (0,0014 mole) et de 100 mg d'iodure de sodium. Le tout est chauffé à reflux pendant 24 h. Puis la solution acétonique, encore chaude, est filtrée. Le précipité minéral est lavé avec de l'acétone chaude ; les solutions acétoniques sont réunies et évaporées à sec sous vide ; le résidu est cristallisé dans le mélange alcool-benzène (1/1).

7 - Méthylation en 5 (Tableau IV)

0,001 mole de flavonol benzylé en 7 est dissoute à chaud dans le minimum d'acétone anhydre, puis additionnée de 1,52 cm³ de sulfate de méthyle rectifié (0,016 mole) et de 2,6 g. de carbonate de potassium anhydre (0,019 mole). La solution est chauffée à reflux 24 h. puis elle est filtrée ; le précipité minéral est lavé avec de l'acétone chaude. Les solutions acétoniques sont réunies et concentrées sous vide jusqu'à ce que le dérivé méthylé commence à précipiter. Après refroidissement, il est essoré et purifié par cristallisation dans l'acétone.

8 - Débenzylation (Tableau V)

0,001 mole de flavonol benzylé est dissoute à chaud dans le minimum d'acide acétique, puis additionnée d'un demi-volume d'acide chlorhydrique pur. La solution est chauffée à reflux pendant 1 h 30 mn,

puis elle est concentrée sous vide et versée sur de la glace. Le précipité obtenu est essoré. Le flavonol brut est purifié par sublimation sous un vide de 0,2 mm de mercure, puis par cristallisation dans le mélange alcool-eau (1/1) et enfin par fusion sous un vide de 0,2 mm de mercure afin d'arracher la molécule d'eau souvent très fortement liée à la molécule de flavonol. Signalons que dans le cas de la diméthyl-3, 5 myricétine, seule la recristallisation dans le mélange alcool-eau a été possible.

Le dérivé acétylé du flavonol peut être préparé par chauffage à reflux du flavonol pendant 2 h. dans le mélange anhydride acétique-acétate de sodium fondu ou anhydride acétique-pyridine. Il est purifié par cristallisation dans l'éthanol.

9 - Méthyl-5 quercétine. -----

Ce flavonol qui existe à l'état naturel, n'avait jamais été préparé de la façon suivante :

a) Tétrabenzyl-3, 7, 3', 4' quercétine

Dans un ballon de 2 litres, 6 g. quercétine (0,02 mole) sont dissous à chaud dans 500 cm³ d'acétone anhydre, puis additionnés de 10 cm³ de chlorure de benzyle rectifié (0,09 mole), de 17 g. de carbonate de potassium anhydre (0,11 mole) et de 1 g. d'iodure de sodium. On chauffe à reflux pendant 24 h. On filtre la solution acétonique à chaud ; on lave le précipité minéral avec de l'acétone chaude ; on réunit les solutions acétoniques et on les évapore à sec sous vide. On reprend le résidu par 200 cm³ de benzène chaud ; on lave cette solution avec de la soude à 1 %, puis avec de l'eau. On la sèche sur sulfate de magnésium et on évapore le benzène à sec sous vide. Le produit est alors recristallisé dans 150 cm³ du mélange alcool-benzène (2/1).

Rdt = 27 %

F = 128°

Analyse C₄₃ H₃₄ O₇

Calc. %	C 77,94	H 5,13
Tr.	77,70	5,21

b) Méthyl-5 tétrabenzyl 3, 7, 3', 4' quercétine

1 g. de tétrabenzyl-3, 7, 3', 4' quercétine (0,0015 mole) dissous dans 70 cm³ d'acétone anhydre, est méthylé par 2,3 cm³ de sulfate de méthyle rectifié (0,024 mole) en présence de 3,9 g. de carbonate de potassium anhydre (0,028 mole), suivant le mode opératoire décrit dans le paragraphe 7.

Rdt = 54 %

F = 160°

Analyse C₄₄ H₃₆ O₇

Calc. % :	C	78,1	H	5,32
Tr. :		78,19		5,35

c) Méthyl-5 quercétine.

500 mg de méthyl-5 tétrabenzyl-3, 7, 3', 4' quercétine sont débenzylés suivant le mode opératoire du paragraphe 8, par chauffage à reflux pendant 1 h. dans un mélange de 70 cm³ d'acide acétique et de 35 cm³ d'acide chlorhydrique pur.

F = 322° { Litt. = 301° (52)
307° (44)
320° (92) }

Analyse C₁₆ H₁₂ O₇

Calc. % :	C	60,76	H	3,80
Tr. :		61,07		3,98

Acétate :

F = 193° { Litt. = 197° (52) }

Analyse C₂₄ H₂₀ O₁₁

Calc. % :	C	59,50	H	4,13
Tr. :		59,43		4,22

CHAPITRE IV

=====

SYNTHESE DE GLUCOSYLOXY-7 METHYL-3 FLAVONOLS ET DE DIGLUCOSYLOXY-3, 7 FLAVONES.

4.1. Introduction.

Après la réalisation de la synthèse des glucosides de flavonols à partir des glucosides de flavanones correspondants, il nous restait à envisager une seconde possibilité de synthèse de ces composés, par condensation d'un α halogéno-acétyl-ose avec un flavonol hydroxylé. Cette méthode de synthèse, dont le point de départ est l'aglycone du glucoside flavonique, est très générale et a déjà reçu quelques applications, avec une technique nettement orientée suivant deux directions :

a) ZEMPLÉN en 1943 (100), puis TEOULE en 1960 (90), ont synthétisé des glucosyloxy-7 flavones par action de l' α acétobromoglucose sur une solution acétonique de dihydroxy-5, 7 flavone, en présence de potasse aqueuse.

b) FUJISE en 1938 (19), puis JERZMANOWSKA en 1957 (41) ont synthétisé : l'un, une glucosyloxy-7 flavanone ; l'autre, des glucosyloxy-flavonols par action de l' α acétobromoglucose sur une solution d'aglycone, hydroxylée en 5 et 7, dans la quinoléfine, en présence d'oxyde d'argent (méthode de KOENIGS-KNORR).

Notre but fut donc de généraliser cette double méthode en l'appliquant à la synthèse de mono et de diglucosides de flavonols.

4.2. Synthèse de glucosyloxy-flavonols, selon la technique de condensation en milieu alcalin.

a) Synthèse du glucosyl-7 kaempférol - (tableau I).

Afin d'étudier les conditions de la réaction, nous avons traité tout d'abord, selon la technique décrite par TEOULE (90), un flavanonol, l'aromadendrine II, préalablement isolée de *Prunus Mahaleb*.

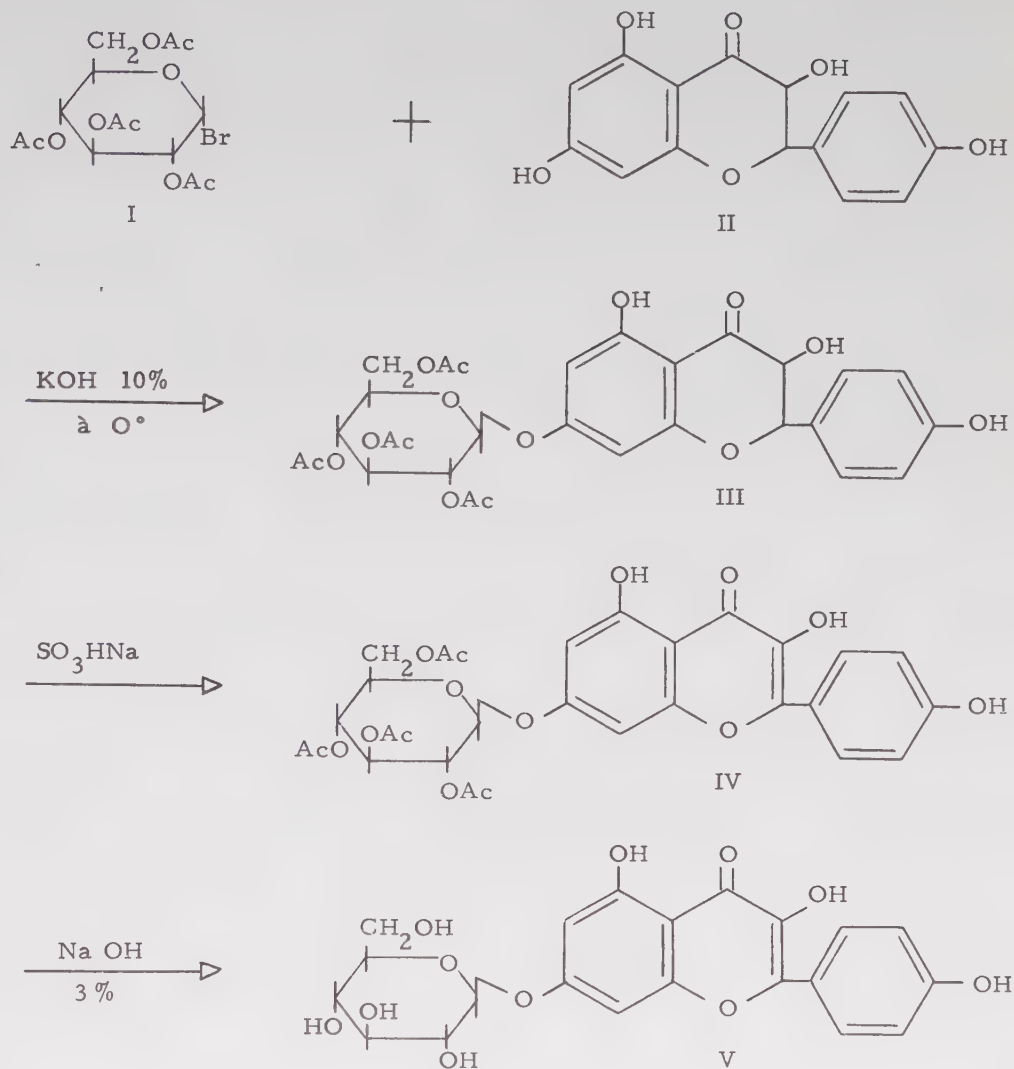
Condensée avec l' α acétobromoglucose I en quantités équimoléculaires et en présence de potasse à 10 %, l'aromadendrine II a été convertie en (tétraacétyl-2, 3, 4, 6 glucosyl)-7 aromadendrine III qui s'est présentée sous forme d'une huile. Ce composé, qui n'a pas été isolé de la solution, a été directement déshydrogéné par chauffage avec du bisulfite de sodium : le (tétraacétyl-2, 3, 4, 6 glucosyl)-7 kaempférol IV, qui a précipité, a été ensuite désacétylé par un traitement rapide avec de la soude aqueuse à 3 % : le glucosyl-7 kaempférol V ainsi obtenu a été séparé, par chromatographie sur papier, du kaempférol simultanément formé probablement à partir de l'aromadendrine qui n'a pas réagi. Il a été comparé à un échantillon de glucosyl-7 kaempférol synthétisé à partir de la prunine (chapitre II) et a présenté des caractéristiques tout à fait identiques : mêmes points de fusion, mêmes R_f par chromatographie sur papier dans différents systèmes de solvants et spectres ultraviolet et infrarouge superposables.

b) Synthèse de glucosyloxy-7 méthyl-3 flavonols.

Après la mise au point de cette nouvelle préparation du glucosyl-7 kaempférol, nous avons essayé de généraliser la technique décrite par TEOULE en l'appliquant à la synthèse d'autres glucosyloxy-7 flavonols polyhydroxylés.

Pour que le radical glucosyle se greffe sélectivement sur un oxhydryle déterminé d'un flavonol polyhydroxylé, par exemple sur l'oxhydryle en 7, il est nécessaire de bloquer les autres oxhydryles par des radicaux protecteurs. En effet la vitesse de glucosylation des différents oxhydryles flavoniques doit être sensiblement la même que celle d'une alcoylation, déjà citée dans le chapitre précédent ; c'est-à-dire que les oxhydryles flavoniques seront glucosylés dans l'ordre décroissant

TABLEAU I



suivant : $7 > 4' > 3' > 3 > 5$. La condensation entre l' α acétobromoglucose et un flavonol polyhydroxylé se traduira alors par la synthèse d'un mélange de plusieurs glucosides de flavonols, par exemple les deux monoglucosyloxy-7 et 4' flavonols et le diglucosyloxy-7, 4' flavonol. Pour éviter une séparation souvent délicate de ces différents glucosides, il est préférable d'avoir recours à l'emploi de radicaux protecteurs, excepté pour l'oxhydryle en 5 qui est toujours très peu réactif. Reprenant le travail de TEOULE (90) qui greffait le radical glucosyle sur l'oxhydryle en 7 de flavones dont les oxhydryles du noyau C étaient protégés par le radical benzyle, nous avons entrepris la synthèse de glucosyloxy-7 méthyl-3 flavonols par condensation en milieu alcalin de l' α acétobromoglucose avec des méthyl-3 flavonols hydroxylés en 7 et benzyloxylés sur le noyau C, suivie d'une débenzylation et d'une désacétylation du glucoside obtenu. La synthèse des méthyl-3 flavonols benzylés utilisés, ainsi que les avantages présentés par le radical benzyle ont été décrits dans le chapitre précédent III.

Nos essais ont porté sur deux méthyl-3 flavonols :

- le méthyl-3 benzyl-4' kaempférol (tableau II, VI, $R^1 = H$, $R^2 = OCH_2C_6H_5$), en vue d'obtenir le glucosyl-7 méthyl-3 kaempférol.

- la méthyl-3 dibenzyl-3', 4' quercétine (tableau II, VI, $R^1 = R^2 = OCH_2C_6H_5$), pour obtenir la glucosyl-7 méthyl-3 quercétine.

Mais les résultats, qui avaient été précédemment fructueux dans le cas de la synthèse du glucosyl-7 kaempférol à partir de l'aromadendrine, ont été ici très décevants, dès le stade de la condensation. Seulement une faible partie de benzyloxy-méthyl-3 flavonol est transformée en glucoside. Peut-être est-ce dû à la nature de l'aglycone considérée, un flavonol différemment substitué, qui résiste mal au traitement alcalin.

Aussi avons-nous préféré abandonner cette méthode et faire appel à la technique de condensation en présence d'oxyde d'argent, déjà éprouvée pour la synthèse de quelques glucosyloxy-flavonols.

4.3. Synthèse de glucosyloxy-7 méthyl-3 flavonols et de diglucosyloxy-3, 7 flavones, selon la technique de condensation en présence d'oxyde d'argent (tableau II).

Suivant la technique de JERZMANOWSKA (41), nous avons

fait agir, en présence d'oxyde d'argent, l' α acétobromoglucose dissous dans le benzène sur un flavonol hydroxylé dissous dans la quinoléine (tableau II : VI ou VII).

Les considérations évoquées dans le paragraphe précédent restant valables, les oxhydrides sur lesquels le radical glucosyle ne doit pas être greffé sont protégés. Nous avons choisi, à la place du radical protecteur méthyle utilisé par JERZMANOWSKA, le radical benzyle déjà employé précédemment dans l'application de la technique de TEOULE. C'est là une très importante amélioration apportée à la méthode. En effet, pour accéder à des glucosides de flavonols possédant des oxhydrides libres, c'est-à-dire à la grande majorité des glucosides de flavonols naturels, il faut procéder, après la condensation en présence d'oxyde d'argent, à l'élimination des radicaux protecteurs. Or, les procédés de déméthylation (BrH , Cl_3Al , IH , chlorhydrate de pyridine) sont traumatisants et coupent les restes glucosyles. Cette opération est donc impossible à réaliser. Par contre, la débenzylation effectuée dans certaines conditions, laisse, comme nous le verrons, le radical glucosyle intact, ce qui est un très gros avantage.

La synthèse des glucosides de flavonols selon cette technique a donc comporté trois étapes :

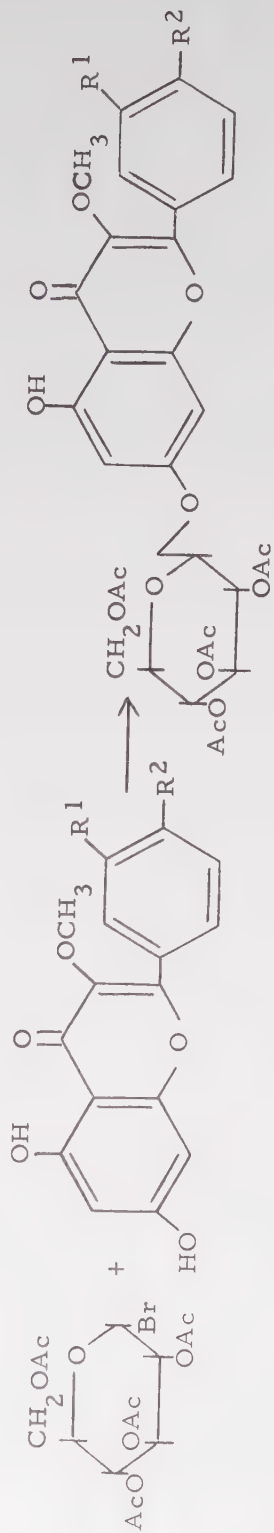
- condensation en présence d'oxyde d'argent de l' α acétobromoglucose avec un flavonol dont les oxhydrides en 5 et 7 (VI) ou en 3, 5 et 7 (VII) sont libres, tandis que les autres oxhydrides sont benzylés,

- débenzylation du glucoside acétylé de flavonol benzylé obtenu :
 VIII_A ou IX_A ,

- enfin désacétylation.

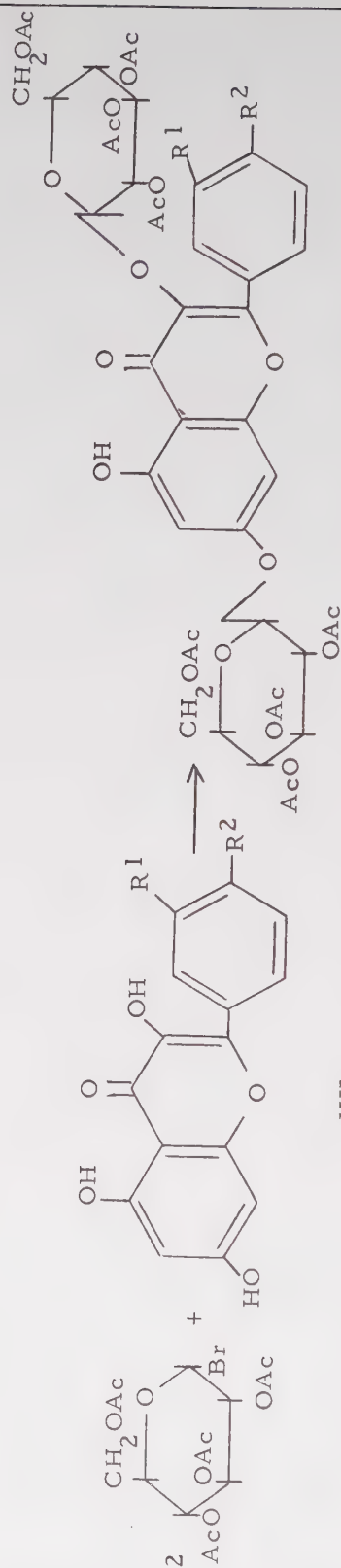
En ce qui concerne la débenzylation, il n'était pas possible de l'effectuer suivant la technique appliquée dans le chapitre III à la débenzylation des mono et di-O-méthyl- flavonols benzylés, c'est-à-dire le chauffage du composé dans le mélange acide chlorhydrique-acide acétique : en effet le radical glucosyle n'aurait pas résisté à ce traitement acide et aurait été éliminé en même temps que les radicaux benzyles. Nous avons eu recours à une autre méthode assez classique : l'hydrogénolyse du produit benzylé, en solution dans le diméthylformamide, par passage d'un courant d'hydrogène dans cette solution en présence de noir de palladium à 5 % comme catalyseur.

TABLEAU II



VI

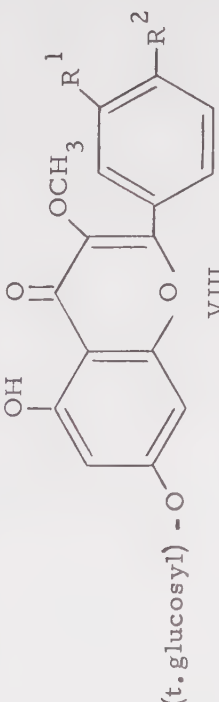
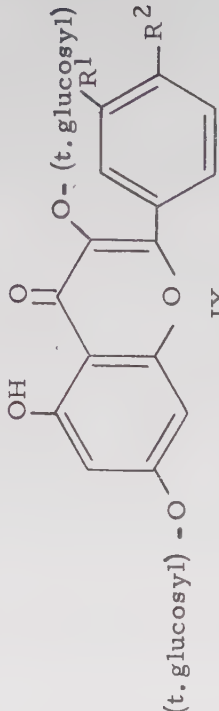
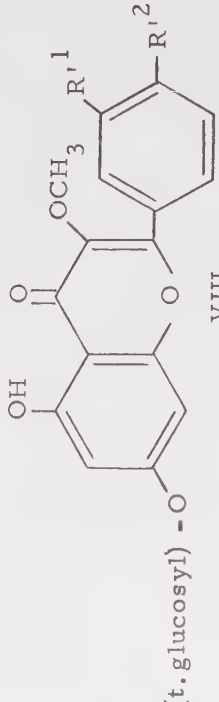
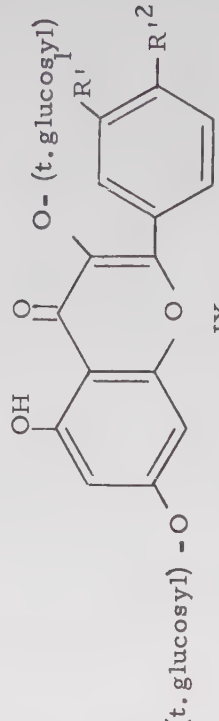
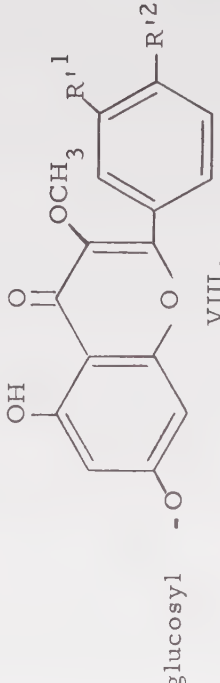
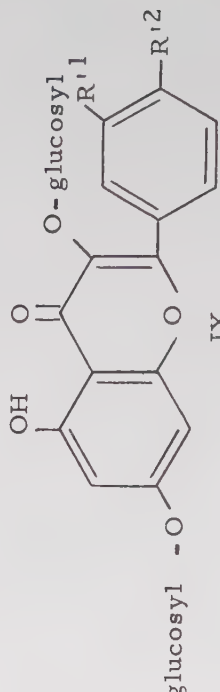
VIII A



VII

IX A

TABLEAU II (suite)

 (t. glucosyl) - O - R^1 R^2 VIII A	 (t. glucosyl) - O - R^1 R^2 IX A
$\xrightarrow{H_2 \mid Pd}$	$\xrightarrow{H_2 \mid Pd}$
 (t. glucosyl) - O - R'^1 R'^2 VIII B	 (t. glucosyl) - O - R'^1 R'^2 IX B
$\xrightarrow{NaOH \mid 2\%}$	$\xrightarrow{NaOH \mid 2\%}$
 glucosyl - O - R'^1 R'^2 VIII C	 glucosyl - O - R'^1 R'^2 IX C
glucosyloxy-7 hydroxy-5 méthyl-3 flavonol	diglucosyloxy-3, 7 hydroxy-5 flavone

Cette technique a déjà été appliquée à la débenzylation de glucosyloxy-flavones benzylées (90), mais jamais à celle de glucosyloxy-flavonols. Craignant qu'elle n'apporte quelques modifications dans le squelette flavonol et voulant vérifier son efficacité, nous l'avons tout d'abord appliquée à un cas simple : la débenzylation de la tétrabenzyl-3, 7, 3', 4', quercétine dont la synthèse a été décrite dans le chapitre III. Nous avons obtenu qualitativement et quantitativement la quercétine caractérisée par comparaison avec un échantillon témoin.

La méthode a été ensuite étendue à la débenzylation des glucosyloxy-flavonols benzylés : elle s'est avérée très satisfaisante, car elle laisse intacte la structure glucoside de flavonol. Elle est donc très générale.

En ce qui concerne la désacétylation des glucosides acétylés de flavonols, elle a été effectuée selon la technique de FUJISE (19), par traitement rapide à 0° du composé en solution dans le mélange chloroforme-méthanol par une solution de soude à 2 % dans le méthanol. Cette technique est préférable à celle de TEOULE, car elle constitue une saponification plus douce.

Ces trois étapes de synthèse : condensation, débenzylation et désacétylation, ont été appliquées successivement aux trois flavonols benzylés suivants dont la synthèse a été décrite dans le chapitre III :

- le méthyl-3 benzyl-4' kaempférol (tableau II, VI : $R^1 = H$, $R^2 = OCH_2C_6H_5$)

- la méthyl-3 dibenzyl-3', 4' quercétine (tableau II, VI : $R^1 = R^2 = OCH_2C_6H_5$)

- la méthyl-3' benzyl-4' quercétine ou benzyl-4' isorhamnétine (tableau II, VII : $R^1 = OCH_3$, $R^2 = OCH_2C_6H_5$)

ce qui nous a conduit à l'obtention de : deux glucosyloxy-7 méthyl-3 flavonols nouveaux :

. le glucosyl-7 méthyl-3 kaempférol (tableaux II et III, VIII_{C1} : $R^1 = H$, $R^2 = OH$)

. la glucosyl-7 méthyl-3 quercétine (tableaux II et III, VIII_{C2} : $R^1 \neq R^2 = OH$)

et une diglucosyloxy-3, 7 flavone nouvelle :

. la diglucosyl-3, 7 méthyl-3' quercétine (*) (tableaux II et III,
 $\text{IX}_C : \text{R}^1 = \text{OCH}_3, \text{R}^2 = \text{OH}$).

4.4. Identification des composés synthétisés.

Elle repose sur quatre faits :

- l'analyse élémentaire
- l'identification des produits obtenus après hydrolyse chlorhydrique
- l'étude spectrale ultraviolette
- le dosage du glucose dans le cas du diglucoside de flavonol IX_C .

a) Hydrolyse chlorhydrique.

Elle a été effectuée par chauffage du glucoside de flavonol dans l'acide chlorhydrique à 5 %. Après refroidissement, l'aglycone a précipité et a été comparée à un échantillon témoin de méthyl-3 flavonol VI ou de flavonol VII que nous avons précédemment synthétisé (voir chapitre III). Les trois aglycones formés à partir des trois glucosides de flavonols VIII_{C1} , VIII_{C2} , et IX_C , ont présenté respectivement les mêmes critères analytiques que le méthyl-3 kaempférol, la méthyl-3 quercétine

(*) - RAHMAN et ILYAS, dans une première publication (71), ont mentionné avoir isolé ce diglucoside de flavonol des fleurs de Argemone mexicana. Puis dans une seconde publication (72), ils ont apporté une rectification en affirmant qu'il s'agissait plutôt de la diglucosyl-7 isorhamnétine. Il aurait été intéressant de comparer leur produit au composé que nous avons synthétisé ; mais la demande d'échantillon, adressée à ces auteurs, est restée sans réponse.

et la méthyl-3' quercétine ; mêmes points de fusion, mêmes Rf dans plusieurs systèmes de solvants, et spectres U V superposables.

D'autre part, dans le filtrat obtenu après essorage de l'aglycone, le glucose a été caractérisé par chromatographie sur papier dans le solvant butanol-acide acétique-eau, comparativement à un échantillon témoin.

b) Etude spectrale ultraviolette (tableau III)

- Spectres U V dans l'éthanol à 95°.

Les spectres U V des deux glucosyl-7 méthyl-3 flavonols VIII_{C1} et VIII_{C2} présentent sensiblement la même allure et les mêmes maximums que les spectres U V dans l'éthanol à 95° du méthyl-3 kaempférol et de la méthyl-3 quercétine (chapitre III, tableaux VI et VII), ce qui est normal puisque la méthylation ou la glucosylation de l'oxhydryle en 7 d'un flavonol ne provoque pas de déplacement des bandes spectrales I (290 - 400 m μ) et II (230 - 290 m μ).

Par contre, le maximum vers les grandes longueurs d'onde de la diglucosyl-3, 7 isorhamnétine IX_C est situé à 363 m μ , ce qui représente un déplacement hypsochrome de 12 m μ de la bande spectrale I de l'isorhamnétine située à 375 m μ (chapitre III, tableau VII). Ceci est une preuve que l'oxhydryle en 3 de l'isorhamnétine est bloqué, précisément par le reste glucosyle, puisque toute méthylation ou glucosylation de l'oxhydryle en 3 d'un flavonol provoque un déplacement hypsochrome de l'ordre de 10 à 15 m μ de la bande spectrale I du flavonol.

- Spectres U V dans l'éthanol à 95° en présence d'ions Al³⁺.

En se reportant à l'étude spectrale faite dans le chapitre III sur les mono et di-O-méthyl- flavonols, nous savons que si l'oxhydryle en 5 d'un méthyl-3 flavonol est libre, une chélation est possible avec les ions Al³⁺ entre cet oxhydryle et le carbonyle en 4. Cette formation de chélates se traduit spectralement par un déplacement bathochrome des bandes I et II accompagné d'un dédoublement de la bande I. Les deux glucosyl-7 méthyl-3 flavonols VIII_{C1} et VIII_{C2} et la diglucosyloxy-3, 7 flavone IX_C présentent toutes ces modifications spectrales en présence d'ions Al³⁺ : déplacement bathochrome de la bande II de l'ordre de 10 à 15 m μ et dépla-

cement bathochrome de la bande I de l'ordre de 46 m μ , accompagné d'un dédoublement de cette bande.

Si le radical glucosyle ne s'était pas greffé sur l'oxhydryle en 3 de l'isorhamnétine, le déplacement bathochrome de la bande I serait encore plus important, comme dans le cas précisément de l'isorhamnétine dont le maximum vers les grandes longueurs d'onde subit, en présence d'ions Al³⁺, un effet bathochrome de l'ordre de 53 m μ .

Cette étude spectrale confirme donc la structure des trois glucosides de flavonols obtenus.

c) Dosage du glucose dans le cas du diglucoside de flavonol IX_c.

Le glucose a été dosé dans ce composé suivant la méthode de SCHAFFER-HARTMAN, après hydrolyse chlorhydrique du glucoside de flavonol. A une molécule d'isorhamnétine correspondent deux molécules de glucose ; donc le composé IX_c est bien un diglucoside de flavonol.

4.5. Conclusion.

La synthèse de deux glucosyloxy-7 méthyl-3 flavonols nouveaux, le glucosyl-7 méthyl-3 kaempférol et la glucosyl-7 méthyl-3 quercétine, et celle d'une diglucosyloxy-3, 7 flavone nouvelle, la diglucosyl-3, 7 isorhamnétine, présentées dans ce dernier chapitre, ont montré qu'un glucosyloxy- flavonol pouvait être préparé par condensation de l' α acétobromoglucose avec l'aglycone correspondante, à condition que les oxhydryles sur lesquels le radical glucosyle ne doit pas être greffé soient protégés.

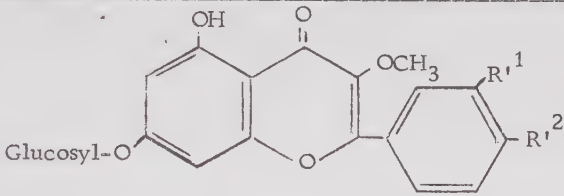
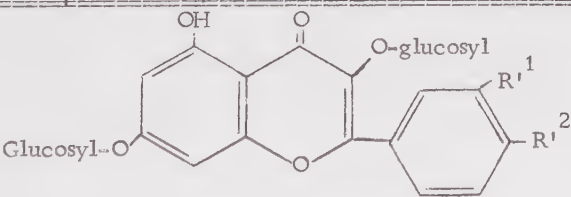
La technique de condensation en milieu alcalin, valable pour la synthèse de glucosyloxy- flavones, est à rejeter dans le cas des glucosyloxy- flavonols. Par contre, la technique de condensation en présence d'oxyde d'argent, appliquée pour la première fois par JERZMANOWSKA à la synthèse de glucosyloxy- flavonols, est très satisfaisante à condition de lui apporter l'amélioration suivante : l'emploi de radicaux protecteurs benzyles qui sont éliminés ensuite très facilement par hydrogénolyse, sans attaquer le radical glucosyle.

Bien que cette méthode n'ait été appliquée ici qu'à trois exemples, elle ouvre cependant la voie à la synthèse de toute une gamme de mono ou de diglucosyloxy- flavonols polyhydroxylés, c'est-à-dire, à la majorité des glucosides de flavonols naturels.

TABLEAU III :

N°	R' ¹	R' ²	NOMS	Points de fusion ° C	Rdt %	Formules brutes	Analyses	
							Calc. %	Tr. %
Glucosyloxy-7 méthyl-3 flavonols :								
VIII _{c₁}	H	OH	Glucosyl-7 Méthyl-3 Kaempférol	197 200	78	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₁ , H ₂ O	C 55,00 H 5,00	54,82 5,16
VIII _{c₂}	OH	OH	Glucosyl-7 Méthyl-3 Quercétine	195 197	61	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₂ , H ₂ O	C 53,22 H 4,84	53,07 4,83
Diglucosyloxy-3, 7 flavones :								
IX _c	OCH ₃	OH	Diglucosyl-3, 7 méthyl-3' quercétine ou Diglucosyl-3, 7 isorhamnétine	216	61	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₇ , 2 H ₂ O	C 49,70 H 5,33	49,63 5,45

glucosides de flavonols synthétisés.

Spectres U V			Chromatographie	
Ethanol 95°		AlCl ₃ , 6 H ₂ O dans éthanol 95 ° (4,5 g. / l.)		
λ _{max.} mμ	log ₁₀ ε	λ _{max.} mμ	Solvants	Rf
 Chemical structure of a flavonol glucoside. The A-ring has a hydroxyl group at position 5 and a glucosyl group at position 7. The C-ring has a carbonyl group at position 4 and a methoxy group at position 3. The B-ring has substituents R'1 at position 2 and R'2 at position 6.				
268	4,30	278	But. / AcOH / H ₂ O : 4/1/5/	0,70
293	3,99	300	AcOH 60 %	0,80
353	4,26	347	AcOH 15 %	0,36
		399		
257	4,39	271	But. / AcOH / H ₂ O : 4/1/5/	0,59
295	3,92	300 (inflexion)	AcOH 60 %	0,74
362	4,34	368	AcOH 15 %	0,29
270	inflexion	408		
 Chemical structure of a flavonol glucoside. The A-ring has a hydroxyl group at position 5 and a glucosyl group at position 7. The C-ring has a carbonyl group at position 4 and a glucosyl group at position 3. The B-ring has substituents R'1 at position 2 and R'2 at position 6.				
256	4,36	268	But. / AcOH / H ₂ O : 4/1/5/	0,44
300	3,85	300 (inflexion)	AcOH 60 %	0,48
363	4,24	362	AcOH 15 %	0,14
270	inflexion	410		

PARTIE EXPERIMENTALE

=====

Synthèse du glucosyl-7 kaempférol à partir de l'aromadendrine (tabl.I)

a) (Tétraacétyl-2, 3, 4, 6 glucosyl)-7 aromadendrine III.

500 mg. d'aromadendrine II ($17,4 \times 10^{-4}$ mole) et 714 mg. d' α acétobromoglucose I (6) ($17,4 \times 10^{-4}$ mole) sont dissous dans 3,5 cm³ d'acétone. 3 cm³ de potasse aqueuse à 10 % sont ajoutés à 0°, goutte à goutte en 1/2 heure., avec agitation. Puis le mélange réactionnel est abandonné à température ambiante jusqu'à ce que le pH de la solution devienne égal à 7 ($\sim$ 6 jours). L'acétone est ensuite évaporée ; l'huile résiduelle est reprise par 20 cm³ d'eau et lavée avec 3 x 5 cm³ d'éther pour éliminer l'aromadendrine qui n'a pas réagi. L'huile formée ne cristallisant pas, nous procédons directement sur elle à l'opération suivante :

b) (Tétraacétyl-2, 3, 4, 6 glucosyl)-7 kaempférol IV.

La suspension aqueuse d'huile est chauffée à reflux pendant 2 h. avec 2,4 g. de bisulfite de sodium : l'huile se dissout peu à peu pour faire place à un précipité jaune-vert. Après refroidissement de la solution, ce précipité est essoré : P = 436 mg. Il est ensuite directement soumis à la désacétylation.

c) Glucosyl-7 kaempférol V.

400 mg. de (tétraacétyl-2, 3, 4, 6 glucosyl)-7 kaempférol sont dissous à chaud dans 30 cm³ d'éthanol et additionnés de 3 cm³ de soude aqueuse à 3 %. La solution obtenue est chauffée au bain-marie bouillant pendant cinq minutes : il se forme un précipité huileux qui est dissous par addition de 20 cm³ d'eau. Après acidification de la solution

à pH 6 avec 1,3 cm³ de SO₄H₂N, l'éthanol est évaporé sous vide : le précipité formé est essoré :

P = 118 mg.

La chromatographie sur papier dans le solvant : butanol-acide acétique-eau révèle que le produit obtenu est un mélange de glucosyl-7 kaempférol en forte proportion et de kaempférol. Ces deux composés sont séparés par chromatographie en bandes sur papier Whatman n° 1, dans le système de solvants butanol-acide acétique-eau, avec comme solvant d'élution : l'éthanol à 50 %.

Le glucosyl-7 kaempférol obtenu présente les mêmes caractéristiques que celui synthétisé à partir de la prunine (chapitre II).

Synthèse de glucosyloxy-7 méthyl-3 flavonols et de diglucosyloxy-3, 7 flavones (tableau II)

A) Glucosylation

a) Glucosylation en 7 d'un dihydroxy-5, 7 méthyl-3 flavonol VI benzyloxylé sur le noyau C.

33×10^{-4} mole du méthyl-3 flavonol considéré est dissoute dans 13 cm³ de quinoléine fraîchement distillée. A cette solution sont ajoutés 36×10^{-4} mole d' α bromo tétraacétyl-2, 3, 4, 6 D gluco-pyranose (1,5 g.), dissoute dans 8 cm³ de benzène, et 380 mg d'oxyde d'argent (précipité par addition d'une solution de 3 g. de potasse dans 10 cm³ d'eau à une solution de 7 g. de nitrate d'argent dans 15 cm³ d'eau). Le mélange réactionnel est agité magnétiquement pendant 15 h. à température ambiante. Le sel d'argent formé est essoré. Le filtrat est lavé avec 2 x 30 cm³ de SO₄H₂ à 10 %, pour éliminer la quinoléine, puis avec de l'eau : la solution benzénique décantée est séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec au bain-marie sous vide : le résidu obtenu est recristallisé dans le méthanol :

- benzyloxy-4' (tétraacétyl-2, 3, 4, 6 β -D glucosyloxy)-7 hydroxy-5 méthyl-3 flavonol (tableau II, VIII_{A1}, $R^1 = H$, $R^2 = OCH_2C_6H_5$), à partir du méthyl-3 benzyl-4' kaempférol (VI, $R^1 = H$, $R^2 = OCH_2C_6H_5$):

F = 166°

Rdt = 18 %

Analyse C₃₇ H₃₆ O₁₅

Calc. %	:	C	61,67	H	5,00
Tr.	:		61,76		5,15

$\lambda_{\text{max.}}^{\text{EtOH}} = 268 \text{ m}\mu$ ($\log_{10} \epsilon = 4,21$) ; $351 \text{ m}\mu$ (4,17)

- dibenzyloxy-3', 4' (tétraacétyl-2, 3, 4, 6 β -D glucosyloxy)-7 hydroxy-5 méthyl-3 flavonol (tableau II, VIII_{A2}, $R^1 = R^2 = OCH_2C_6H_5$), à partir de la méthyl-3 dibenzyl-3', 4' quercétine (VI, $R^1 = R^2 = OCH_2C_6H_5$) :

F = 166°

Rdt = 26 %

Analyse C₄₄ H₄₂ O₁₆

Calc. %	:	C	63,92	H	5,09
Tr.	:		63,99		5,24

$\lambda_{\text{max.}}^{\text{EtOH}} = 255 \text{ m}\mu$ ($\log_{10} \epsilon = 4,27$) ; $355 \text{ m}\mu$ (4,22), avec une inflexion à $270 \text{ m}\mu$

b) Glucosylation en 3 et 7 d'un dihydroxy-5, 7 flavonol VII benzyloxylé sur le noyau C.

La technique de glucosylation est identique à la précédente ; seules les proportions des réactifs sont modifiées :

22×10^{-4} mole de flavonol benzylé dissous dans 12 cm³ de quinoléine nécessite 49×10^{-4} mole d' α bromo tétraacétyl-2, 3, 4, 6 D - glucopyrannose (2 g.), dissous dans 11 cm³ de benzène, et 500 mg d'oxyde d'argent. La recristallisation du produit est effectuée dans le méthanol. :

= benzyloxy-4' di(tétraacétyl-2, 3, 4, 6 β - D glucosyloxy)-3, 7 hydroxy-5 méthoxy-3' flavone (tableau II, IX_A, R¹ = OCH₃, R² = OCH₂C₆H₅) à partir de la méthyl-3' benzyl-4' quercétine ou benzyl-4' isorhamnétine (VII, R¹ = OCH₃, R² = OCH₂C₆H₅)

F = 137°

Rdt = 45 %

Analyse C₅₁H₅₄O₂₅

Calc. % :	C	57,41	H	5,06
Tr. :		57,81		5,00

$\lambda_{\text{max.}}^{\text{EtOH}} = 255 \text{ m}\mu (\log_{10} \epsilon = 4,48) ; 355 \text{ m}\mu (4,34) \text{ avec une inflexion à } 270 \text{ m}\mu$

B) Débenzylation.

Exemple type :

600 mg. de dibenzyl-3', 4' (tétraacétyl-2, 3, 4, 6 β - D glucosyl)-7 méthyl-3 quercétine (VIII_{A2}, R¹ = R² = OCH₂C₆H₅) (93×10^{-5} mole) sont dissous à froid dans 100 cm³ d'un mélange éthanol diméthylformamide (2/1), le diméthylformamide ayant été préalablement séché sur sulfate de magnésium et rectifié.

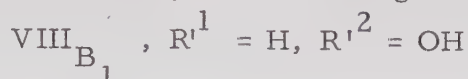
A cette solution sont ajoutés 365 mg. de catalyseur : le noir de palladium à 5 % de palladium.

On fait ensuite passer dans la solution un courant d'hydrogène sous agitation, jusqu'à cessation d'absorption. Le catalyseur est filtré. Le filtrat est évaporé sous vide ; le résidu liquide est repris

par quelques cm³ d'eau : il se forme un gel qui cristallise dans l'éthanol.

Les débenzylations des autres glucosides de flavonols benzylés ont été effectuées suivant ce modèle :

- (tétraacétyl-2, 3, 4, 6 glucosyl)-7 méthyl-3 kaempférol :



F = 250°

Rdt = 77 %

Analyse C₃₀ H₃₀ O₁₅

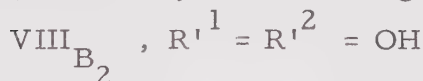
Calc. %	:	C	57,14	H	4,76
---------	---	---	-------	---	------

Tr.	:		57,20		4,86
-----	---	--	-------	--	------

EtOH

$\lambda_{\text{max.}} = 266 \text{ m}\mu$ ($\log_{10} \epsilon = 4,27$) ; $352 \text{ m}\mu$ (4,31).

- (tétraacétyl-2, 3, 4, 6 glucosyl)-7 méthyl-3 quercétine :



F = 167°

Rdt = 70 %

Analyse C₃₀ H₃₀ O₁₆, H₂O

Calc. %	:	C	54,21	H	4,82
---------	---	---	-------	---	------

Tr.	:		54,18		4,82
-----	---	--	-------	--	------

			54,28		4,71
--	--	--	-------	--	------

EtOH

$\lambda_{\text{max.}} = 257 \text{ m}\mu$ ($\log_{10} \epsilon = 4,36$) ; $363 \text{ m}\mu$ (4,32), avec une inflexion à $270 \text{ m}\mu$

- di(tétraacétyl-2, 3, 4, 6 glucosyl)-3, 7 méthyl-3' quercétine



F = 148°

Rdt = 79,4 %

Analyse C₄₄H₄₈O₂₅

Calc. %	:	C	54,10	H	4,92
Tr.	:		54,42		5,05

$\lambda_{\text{EtOH}}^{\text{max}} = 255 \text{ m}\mu (\log_{10} \epsilon = 4,45) ; 362 \text{ m}\mu (4,35)$, avec une inflexion à 270 m μ

C) Désacétylation (tableaux II et III)

Elle a été effectuée selon la technique de FUJISE (19) :

31×10^{-5} mole de glucoside acétylé de flavonol (VIII_B ou IX_B) est dissoute dans 6 cm³ d'un mélange chloroforme-méthanol (2/1). A cette solution est ajoutée goutte à goutte à 0° une solution de soude à 2 % dans le méthanol : 3 cm³ pour un monoglucoside tétraacétylé et 6 cm³ pour un diglucoside octaacétylé. Le mélange réactionnel est abandonné 1/2 h. dans la glace ; puis il est acidifié à pH5 avec 0,5 cm³ d'acide acétique à 20 %. De l'eau est ajoutée jusqu'à apparition d'un trouble. Le mélange chloroforme-méthanol est évaporé sous vide : le précipité de glucoside de flavonol, VIII_C ou IX_C, est essoré. Il est ensuite recristallisé dans le mélange méthanol - eau (1/1) ou méthanol pur.

Ont été ainsi obtenus (tableau III) :

- le glucosyl-7 méthyl-3 kaempférol VIII_{C1}
- la glucosyl-7 méthyl-3 quercétine VIII_{C2}
- la diglucosyl-3, 7 méthyl-3' quercétine IX_C

Identification des composés synthétisés.

a) par hydrolyse chlorhydrique

10 mg. de mono ou de diglucoside de flavonol sont dissous à chaud dans 20 cm³ d'acide chlorhydrique à 5 %. Cette solution est chauffée à reflux pendant 2 h. Après refroidissement, le précipité d'aglycone formé est essoré et comparé à un échantillon témoin.

Ont été ainsi caractérisés :

- le méthyl-3 kaempférol à partir du glucosyl-7 méthyl-3 kaempférol VIII_{C1}
- la méthyl-3 quercétine à partir de la glucosyl-7 méthyl-3 quercétine VIII_{C2}
- la méthyl-3' quercétine ou isorhamnétine à partir de la diglucosyl-3, 7 méthyl-3' quercétine IX_C.

Ces trois aglycones ont présenté exactement les mêmes critères analytiques que les composés correspondants synthétiques, dont la synthèse et les propriétés ont été décrites dans le chapitre III (tableaux V, VI, VII et IX, composés IV₁, IV₂ et IV₄) : mêmes points de fusion, mêmes R_f dans plusieurs systèmes de solvants et spectres U V superposables.

D'autre part, le filtrat obtenu après essorage de l'aglycone a été évaporé à sec au bain-marie sous vide. Le résidu, après séchage sur de la potasse, a été dissous dans 1 cm³ d'eau et chromatographié sur papier, comparativement à un échantillon de glucose. Après révélation au phtalate d'aniline, le chromatogramme a montré la présence d'une ou de deux molécules de glucose pour une molécule d'aglycone.

- b) par dosage du glucose dans le cas de la diglucosyl-3, 7 méthyl-3' quercétine.

Il a été effectué suivant la méthode de SCHAFFER et HARTMAN sur la solution obtenue après hydrolyse de 10 mg. du diglucoside de flavonol par chauffage pendant 2 h. dans 10 cm³ d'acide chlorhydrique à 5 %, extraction de l'aglycone par lavage à l'éther et neutralisation de la solution qui est ensuite complétée à 20 cm³ dans un ballon jaugé.

Les mêmes opérations ont été répétées sur une solution témoin de 6 mg. de glucose.

- Dosage

Dans un erlen de 50 cm³ sont placés :

- 5 cm³ de solution de sucre à doser ; et
- 5 cm³ de réactif de SCHAFFER-HARTMAN.

L'erlen est bouché légèrement et placé, après une minute, au bain-marie bouillant pendant 15 mn. Il est ensuite refroidi rapidement. La solution est additionnée de 5 cm³ de SO₄H₂N, agitée et abandonnée une minute pour permettre la dissolution de Cu₂O. L'iode en excès libérée est titrée par une solution d'hyposulfite de sodium N/200.

Un essai à blanc est effectué sur 5 cm³ d'eau distillée.

- Résultats :

solution d'eau distillée :

$$V_{S_2 O_3 Na_2} = 18,9 \text{ cm}^3$$

solution témoin de glucose

$$V_{S_2 O_3 Na_2} = 11,9 \text{ cm}^3$$

solution de glucose à doser

$$V_{S_2 O_3 Na_2} = 12,9 \text{ cm}^3.$$

D'après les tables de correspondance glucose-hyposulfite, la quantité de glucose contenue dans 5 cm³ de la solution témoin de sucre est : 1,01 mg. Donc dans 20 cm³, elle est : 4,04 mg. au lieu de 6 mg.

La quantité de glucose contenue dans 5 cm³ de la solution à doser est : 0,882 mg. Donc dans 20 cm³, elle est : 3,528 mg. glucose.

Compte tenu du résultat obtenu pour la solution témoin, l'hydrolyse de 10 mg. de glucoside de flavonol conduit à l'obtention de 5,2 mg. de glucose, alors que théoriquement le diglucoside de flavonol conduirait à 5,3 mg. et le monoglucoside à 3,6 mg.

Ce dosage fournit donc une preuve supplémentaire de la structure de la diglucosyl-3, 7 méthyl-3' quercétine.

CONCLUSIONS

=====

1°) La première partie de notre travail a été consacrée à l'élaboration d'une méthode générale de synthèse de β -D-glucosyloxy-7 hydroxy-5 flavonols, par hydroxylation des glucosyloxy-7 hydroxy-5 flavanones correspondantes en glucosyloxy-7 flavanonols par action de l'eau oxygénée à 0° en milieu alcalin (principe de la technique de ALGAR - FLYNN - OYAMADA), puis déshydrogénation des glucosyloxy-7 flavanonols obtenus en glucosyloxy-7 flavonols par action du bisulfite de sodium.

a) Les glucosyloxy-7 hydroxy-5 flavanones, bases de départ du procédé, peuvent être naturelles ou synthétiques. Dans ce dernier cas, elles sont préparées par cyclisation des diglucosyloxy-2', 4' hydroxy-6' chalcones correspondantes en diglucosyloxy-5, 7 flavanones, puis hydrolyse partielle de ces composés (chapitre I).

C'est ainsi qu'a été réalisée la première synthèse :

- de la prunine
- de l'isosakuranine
- et de la glucosyl-7 hespérétine.

Les deux premières glucosyloxy-7 flavanones ont présenté respectivement les mêmes critères analytiques que la prunine et l'isosakuranine naturelles, y compris le pouvoir rotatoire spécifique dont la valeur négative montre que ces composés ont été obtenus synthétiquement sous la forme glucosyloxy-7 (-) flavanone.

La troisième glucosyloxy-7 flavanone n'a pas encore été isolée de végétaux.

b) Les diglucosyloxy-2', 4' hydroxy-6' chalcones sont elles-mêmes synthétisées par condensation en milieu alcalin d'un aldéhyde aromatique différemment substitué avec la di-(tétraacétyl-2, 3, 4, 6 glucosyl)-2, 4 phloracétophénone. Cette méthode a été mise au point en 1942 par ZEMPLÉN ; mais il croyait avoir obtenu des dihydroxy-2', 6' monoglucosyloxy-4' chalcones, pensant avoir synthétisé préalablement la mono-(tétraacétyl-2, 3, 4, 6 glucosyl)-4 phloracétophénone.

c) Les glucosyloxy-7 flavonols qui ont été synthétisés sont les suivants (chapitre II, tableau III) :

- le glucosyl-7 kaempférol ou populniné à partir de la prunine synthétique,
- le glucosyl-7 kaempféride ou muménine à partir de l'isosakuranine synthétique,
- la glucosyl-7 méthyl-4' quercétine à partir de la glucosyl-7 hespérétine synthétique,
- le rhamnoglucosyl-7 kaempférol à partir de la naringine naturelle,
- la rhamnoglucosyl-7 méthyl-4' quercétine à partir de l'hespérédine naturelle.

Les deux premiers glucosyloxy-7 flavonols ont déjà été isolés de plantes ; par contre les trois autres sont des composés nouveaux.

d) Les différents facteurs qui influencent les deux réactions mises en jeu au cours de ces synthèses de glucosyloxy-7 flavonols ont été étudiés. Cependant deux questions se posent encore :

- dans quelles conditions la méthode de conversion des monoglucosyloxy-7 flavanones en glucosyloxy-7 flavonols peut-elle être appliquée aux diglucosyloxy-5, 7 flavanones, dans le but d'obtenir les diglucosyloxy-5, 7 flavonols correspondants, composés très rarement synthétisés jusqu'à présent ?

- quelle est la raison qui provoque l'identité des pouvoirs rotatoires spécifiques des glucosyloxy-7 flavanones optiquement actives

naturelles et synthétiques. Est-ce dû à une synthèse asymétrique de ces composés ; ou bien la forme lévogyre est-elle séparée préférentiellement au cours de la synthèse, par exemple lors de la recristallisation des diglucosyloxy-5, 7 ou des monoglucosyloxy-7 flavanones ?

2°) La seconde partie de notre travail a vu la réalisation de la synthèse de β -D-glucopyrannosyloxy-7 méthyl-3 flavonols et de β -D-diglucopyrannosyloxy-3, 7 flavones polyhydroxylés, selon une méthode qui peut se décomposer en trois étapes :

- condensation, en présence d'oxyde d'argent, d'un α halogéno-acétyl-ose, l' α acétobromoglucose, avec un flavonol hydroxylé dont les oxhydryles en 5 et 7 ou en 3, 5 et 7 sont libres, tandis que les oxhydryles du noyau phényle C sont bloqués par le radical benzyle,

- débenzylation du glucoside acétylé de flavonol benzylé obtenu, par hydrogénolyse en présence de noir de palladium à 5 %,

- enfin, désacétylation par traitement à 0 ° du glucoside acétylé de flavonol par une solution de soude à 2 % dans le méthanol.

a) La première phase de ce procédé, l'action de l' α acétobromoglucose sur l'aglycone hydroxylée, a été appliquée pour la première fois à la synthèse de glucosyloxy- flavonols par JERZMANOWSKA ; l'importante amélioration que nous lui avons apportée est le blocage des oxhydryles du noyau C par le radical protecteur benzyle, déjà préconisé par TEOULE pour la synthèse de glucosyloxy- flavones, et dont l'avantage est d'être éliminé ensuite facilement, sans dommage pour le radical glucosyle.

b) Les benzyloxy- flavonols, points de départ de la méthode, ont été synthétisés par application de la technique d'ALLAN - ROBINSON, c'est-à-dire, la condensation d'une ω -hydroxy-acétophénone dont l'oxhydryle en ω est protégé par un groupement méthyle ou benzoyle, avec un anhydride d'acide aromatique dont les oxhydryles sont benzylés, en présence du sel de potassium de cet acide. Pour faciliter cette condensation, nous l'avons effectuée sous vide et en présence de sable.

c) Les glucosyloxy- flavonols qui ont été synthétisés sont les suivants (chapitre IV, tableau III) :

- le glucosyl-7 méthyl-3 kaempférol à partir du méthyl-3 benzyl-4' kaempférol,
- la glucosyl-7 méthyl-3 quercétine à partir de la méthyl-3 dibenzyl-3', 4' quercétine,
- la diglucosyl-3, 7 isorhamnétine à partir de la méthyl-3' benzyl-4' quercétine.

Ces trois composés sont nouveaux.

Bien que les synthèses de glucosyloxy- flavonols que nous avons réalisées soient en nombre restreint, elles montrent cependant que la méthode mise au point est très générale, puisqu'elle conduit aussi bien à l'obtention de monoglucosyloxy-7 que de diglucosyloxy-3, 7 flavones polyhydroxylées, donc à la grande majorité des glucosides de flavonols naturels déjà connus.

d) En outre, les benzyloxy- méthyl-3 flavonols synthétisés nous ont permis d'obtenir, par simple débenzylation, des méthyl-3 flavonols ; et par benzylation de l'oxhydryle en 7, méthylation de l'oxhydryle en 5, et débenzylation totale : des diméthoxy-3, 5 flavones polyhydroxylées, composés nouveaux encore jamais synthétisés.

Ont été ainsi préparés (chapitre III, tableau V) :

- le méthyl-3 kaempférol
 - la méthyl-3 quercétine
 - la méthyl-3' quercétine ou isorhamnétine
 - la méthyl-3 myricétine, composé nouveau.
 - le diméthyl-3, 5 kaempférol
 - la diméthyl-3, 5 quercétine
 - la diméthyl-3, 5 myricétine
- } trois composés nouveaux.

La diversité de ces produits fut suffisamment grande pour les soumettre à une étude spectrale comparative dans l'ultraviolet et l'infrarouge dont le résultat fut l'élaboration de lois relatives à l'influence de la méthylation en 3, ou en 5, ou en 3 et 5 sur l'allure des spectres ultraviolet et infrarouge d'un flavonol polyhydroxylé.

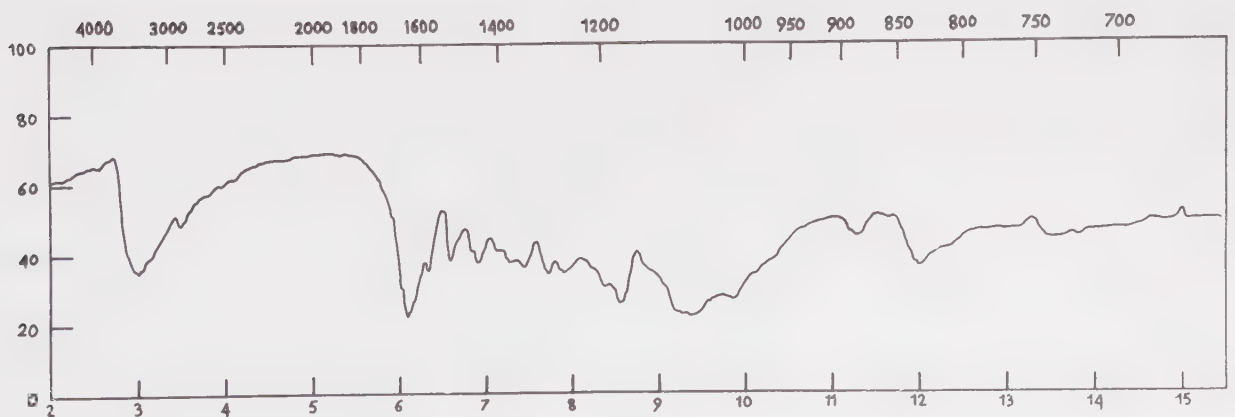
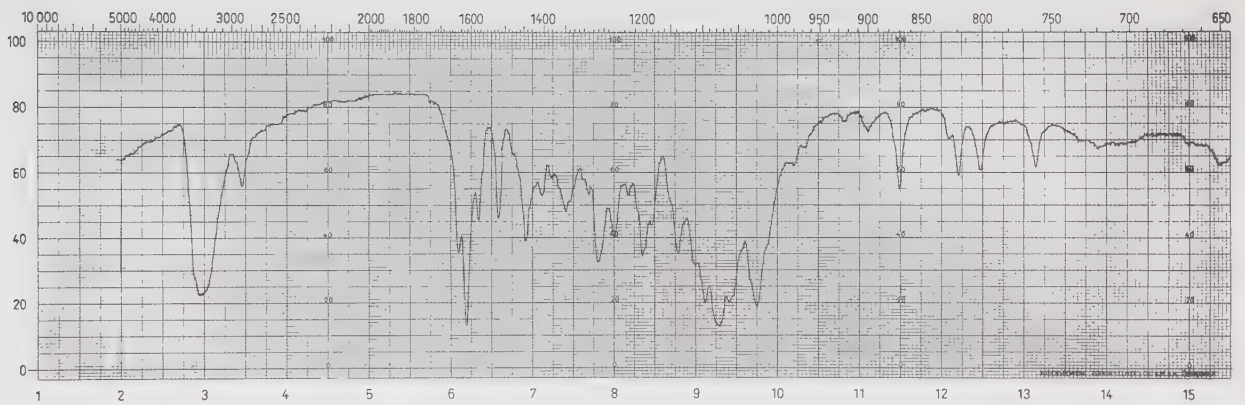
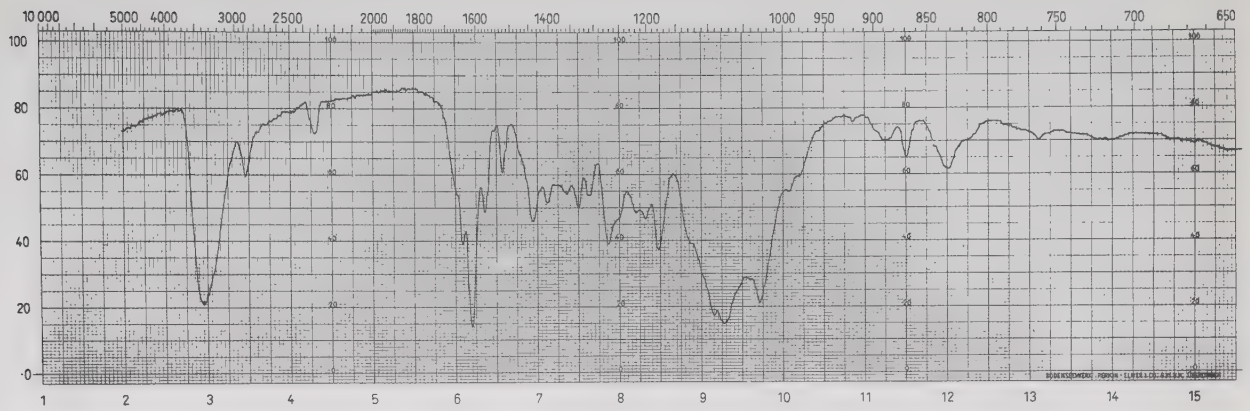
L'intérêt essentiel de notre travail a donc résidé dans l'élaboration de méthodes de synthèse de glucosyloxy- flavonols polyhydroxylés et de méthoxy-5 méthyl-3 flavonols, composés rarement synthétisés jusqu'à présent, mais dont l'obtention est nécessaire à la caractérisation de substances naturelles, ces différents composés jouant le rôle de corps de référence.

SPECTRES INFRAROUGE.

Spectre N° 1 - Diglucosyl - 5,7 naringénine

Spectre N° 2 - Diglucosyl - 5,7 hespérétine

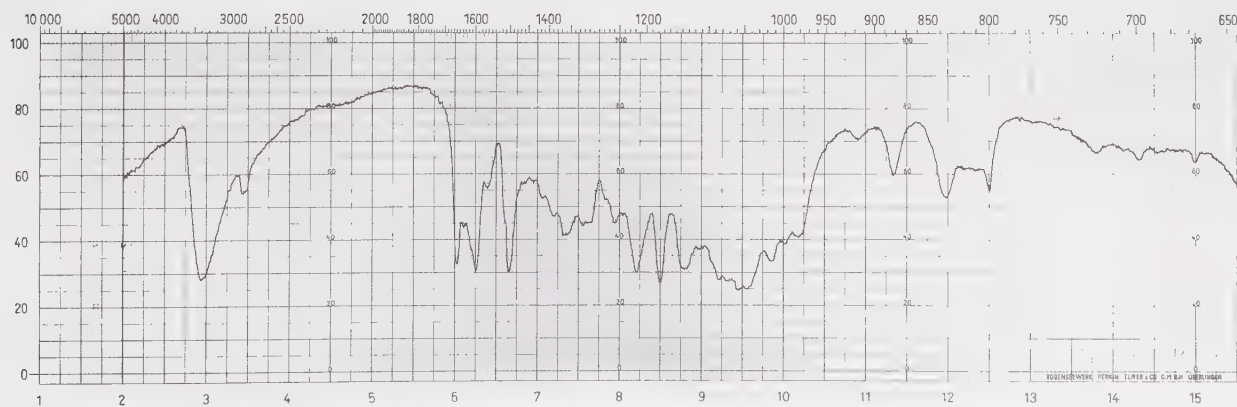
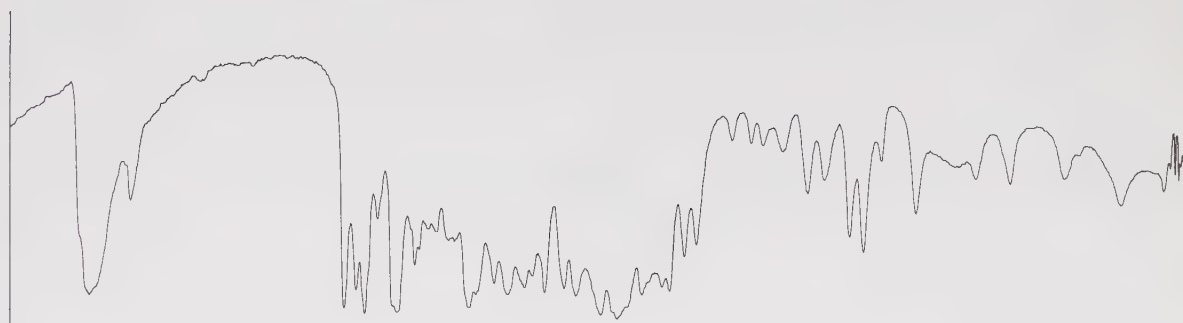
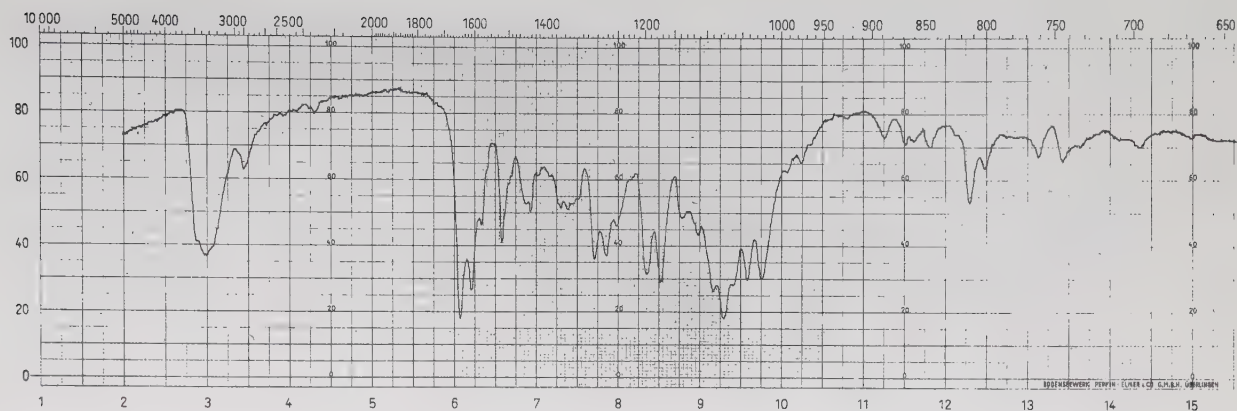
Spectre N° 3 - Glucosyl - 7 naringénine ou prunine



Spectre N° 4 - Glucosyl - 7 hespérétine

Spectre N° 5 - Rhamnoglucosyl- 7 méthyl - 4' quercétine

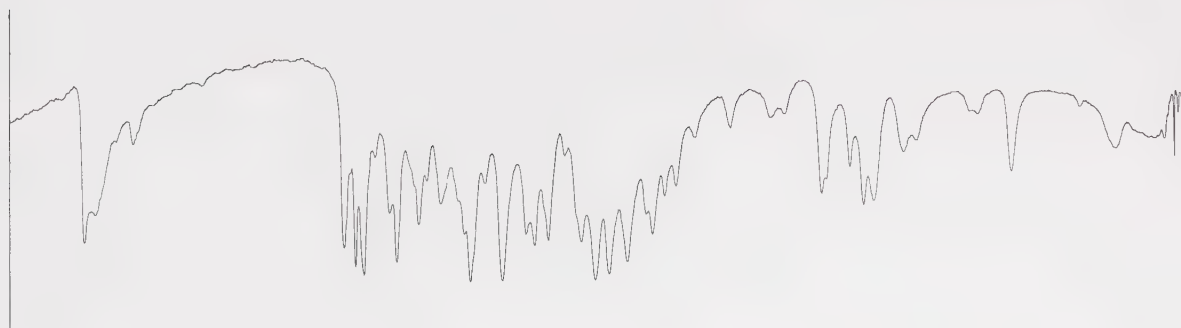
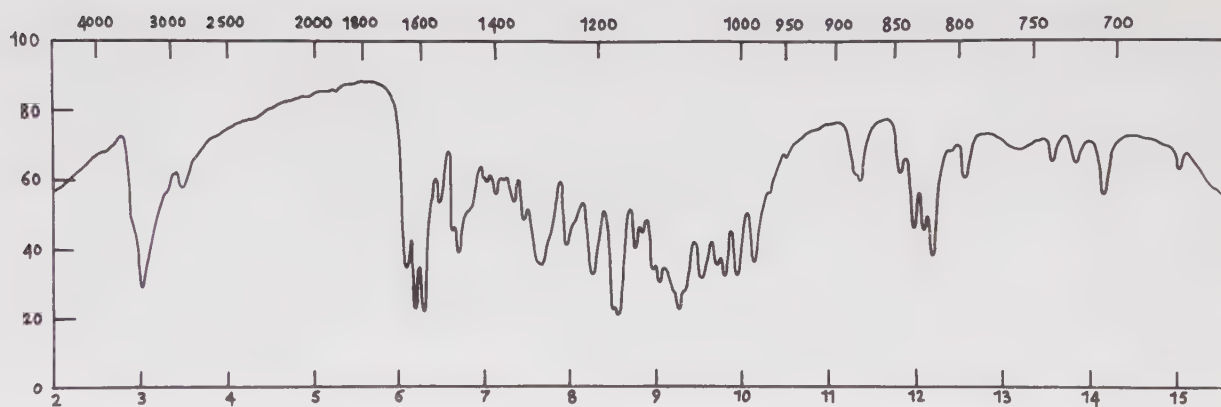
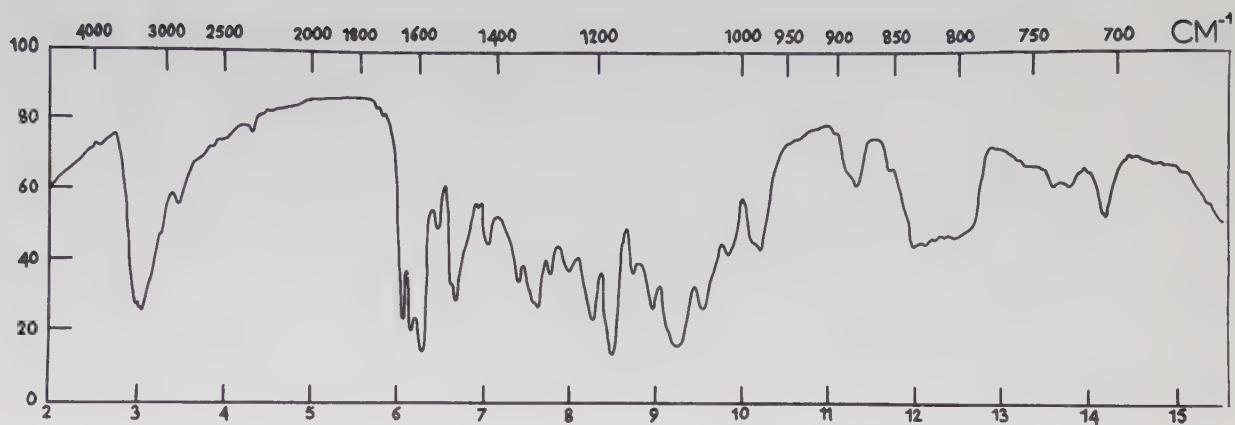
Spectre N° 6 - Rhamnoglucosyl- 7 Kaempférol



Spectre N° 7 - Glucosyl - 7 kaempférol ou populnine

Spectre N° 8 - Glucosyl - 7 kaempféride ou muménine

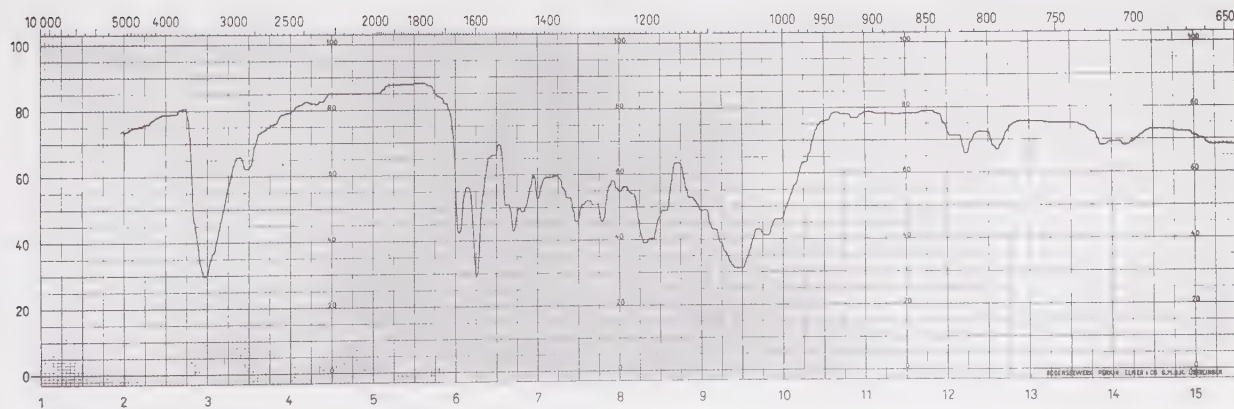
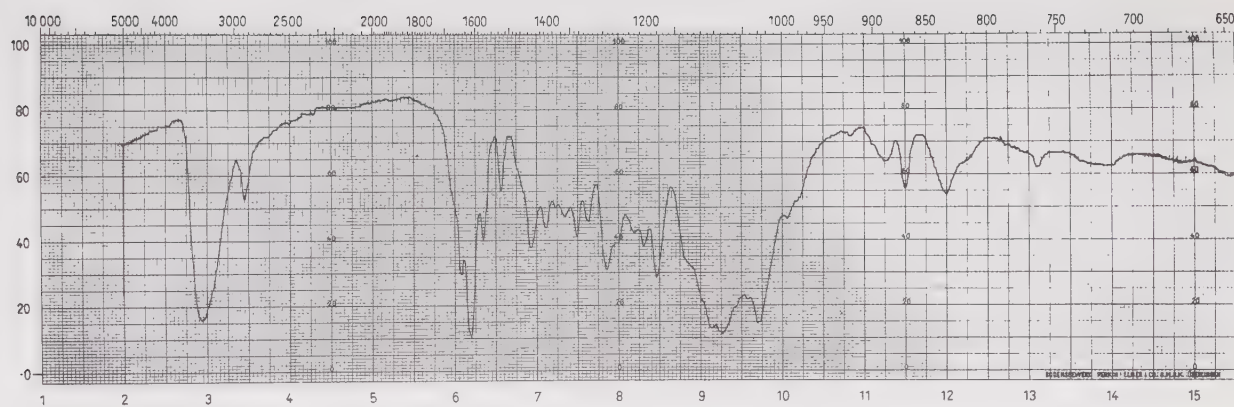
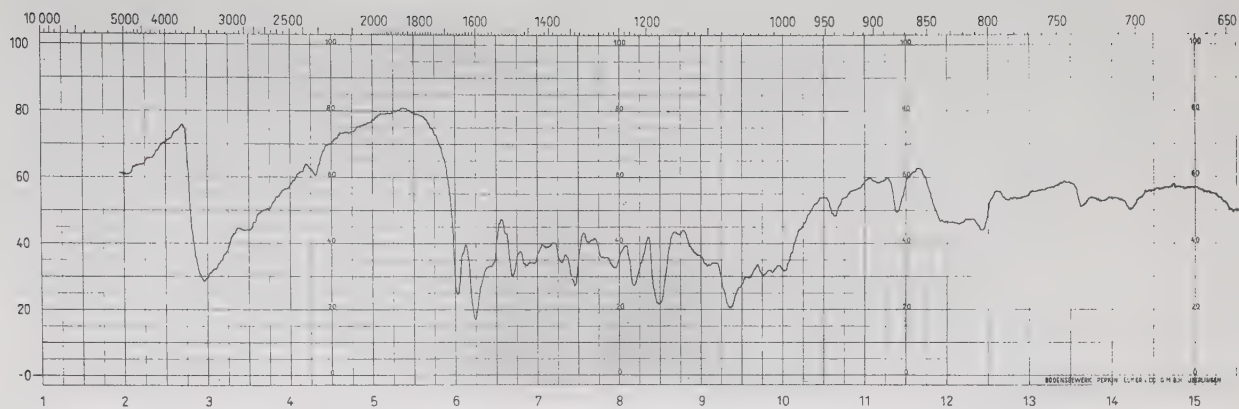
Spectre N° 9 - Glucosyl - 7 méthyl - 4' quercétine



Spectre N° 10 - Glucosyl - 7 méthyl - 3 kaempférol

Spectre N° 11 - Glucosyl - 7 méthyl - 3 quercétine

Spectre N° 12 - Diglucosyl - 3,7 méthyl - 3' quercétine ou
diglucosyl - 3,7 isorhamnétine



INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.

=====

- (1) - ALGAR (J) et FLYNN (J.P.), Ber., 1934, 42, 1.
- (2) - ALOY (M.M.) et RABAUT (Ch.), Bull. Soc. chim., 1913, 13, 457.
- (3) - ANAND (N.K.), GUPTA (S.R.), JAIN (A.C.), MATHUR (S.K.),
PANKAJAMAIN (K.S.) et SESHADRI (T.R.), J. Sci. Ind. Res.,
1962, 21 B, 322.
- (4) - ARTHUR (H.R.), HUI (W.H.) et MA (C.N.), J. chem. Soc.,
1956, p. 632.
- (5) - BAKER (W.), OLLIS (W.D.) et POOLE (V.D.), J. chem. Soc.,
1952, p. 1507.
- (6) - BARCZAI (M.) MARTOS et KORÖSY (F.), Nature, 1950, n° 4192, 369.
- (7) - BERGMANN (E.D.) et SULZBACHER (M.), J. org. Chem., 1951,
16 84.
- (8) - BOGNAR (R.) et RAKOSI (M.), Acta chem. Hung., 1958, 14, 369.
- BOGNAR (R.) et STEFANOVSKY (J.), Tetrahedron, 1962, 18, 143.
- (9) - BOGORAD (L.), Annu. Rev. of plant physiology, 1958, 9, 417.
- (10) - BRIGGS (L.H.) et LOCKER (R.H.), J. chem. Soc., 1950, p. 864
et 1950, p. 8565.
- (11) - BRIGGS (L.H.) et COLEBROOK (L.D.), Spectrochim., Acta, 1962,
18, 939.
- (12) - CAVALLITO (C.J.) et BUCK (J.S.), J. amer. chem. Soc., 1943,
65, 2140.
- (13) - CHOPIN (J.) et DURIX (A.), C.R. Acad. Sci., 1964, 258, 4792.
- (14) - CUMMINS (B.), DONNELLY (D.M.X.), PHILBIN (E.M.),
SWISKI (J.), WHEELER (T.S.) et WILSON (R.K.),
Chem. and Ind., 1960, p. 348 et Tetrahedron, 1963, 19, 499.
- (15) - DURUAL (P.), Thèse de Docteur-Ingénieur, Lyon, 1964.
- (16) - FARKAS (L.) HÖRHAMMER (L.) et WAGNER (H),
Tetrahedon Lett. 1963, 11, 727. et 1964, 7, 382.

- (17) - FARKAS (L.) et HÖRHAMMER (L.), Chem. Ber.Dtsch., 1964, 97, n° 2, 610.
- (18) - FLORES (S.E.) HERRAN (J.) et MENCHACA (H.), Tetrahedron, 1958, 4, 132.
- (19) - FUJISE (S.) et MITUI (S.), Ber., 1938, 71 B, 912.
- (20) - GEISSMAN (T.A.) et FUKUSHIMA (D.K.), J. amer. chem. Soc. 1948, 70, 1686.
- (21) - GEISSMAN (T.A.) (redacteus), The chemistry of flavonoid compounds, Pergamon Press, Oxford, 1962, Chap. 13, J.GRIPENBERG, p. 409.
- (22) - GEISSMAN (T.A.) (redacteus), The Chemistry of flavonoid compounds, Pergamon Press, Oxford, 1962, Chap. 11, S. HATTORI, p. 327.
- (23) - GOLDSWORTHY (L.J.) et ROBINSON (R.), J. chem. Soc. 1937,p.46.
- (24) - GROUILLER (A.) et PACHECO (H.), Communication aux Journées biochimiques de Strasbourg, le 21 septembre 1963.
- (25) - GROUILLER (A.) et PACHECO (H.), Communication aux Journées de Chimie organique, à Paris (Orsay), le 25 Septembre 1964.
- (26) - GROUILLER (A.) et PACHECO (H.), Communication à la réunion de Chimie organique de Lyon, le 20 Novembre 1964.
- (27) - GROUILLER (A.) et PACHECO (H.), Communication à l'Assemblée générale de la Société Chimique de France, à Nice le 8 Mail964.
- (28) - GUPTA (S.R.) et SESHADRI (T.R.), J. chem. Soc. 1954,p. 3063.
- (29) - HÄNSEL (R.) et HEISE (D.), Arch. Pharmaz, 1963, 296, 468.
- (30) - HARBORNE (J.B.), J. Biochem, 1962, 84, 100.
- (31) - HARBORNE (J.B.), Phytochemistry, 1965, 4, n° 1, 107.
- (32) - HASEGAWA (M.) J. org. Chem., 1959, 24, 408.
- (33) - HASEGAWA (M.) et SHIRATO (T.), J. amer. chem. Soc. 1952, 74, 6114.
- (34) - HASEGAWA (M.) et SHIRATO (T.), J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 3557.
- (35) - HEAP (T.) et ROBINSON (R.), J. chem. Soc., 1929, p. 67.

- (36) - HENRY (L.) et MOLHO (D.) C.R. Coll. C.N.R.S. Hétérocycles Oxyg., Lyon, 1955, p. 341.
- (37) - HERGET (H. L.) et GOLDSCHMID (O.), J. org. chem., 1958, 23, 700.
- (38) - HERGET (H. L.) et KURTH (E. F.), J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 1622.
- (39) - ICE (Ch.) et WENDER (S. H.), J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 4606.
- (40) - INGLETT (G. E.), J. org. chem. 1958, 23, 93.
- (41) - JERZMANOWSKA (Z. I.) et MICHALSKA (M. J.), Chem. and Ind., 1957, p. 1318.
- (42) - JURD (L.), Chem. and Ind., 1957, p. 1452.
- (43) - JURD (L.), J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 5531.
- (44) - JURD (L.) et ROLLE (L. A.), J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 5527.
- (45) - JURD (L.) et HOROWITZ (R. M.), J. org. chem. 1957, 22, 1618.
- (46) - KAMETANI (T.) et KANO (S.), J. Pharm. Soc. Japan, 1952, 72, 1081.
- (47) - KARRER (W.), Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe, 1ère édition, Birkhauser Verlag, Basel, 1958.
- (48) - KING (F. E.), KING (T. J.) et SELLARS (K.) J. chem. Soc., 1952, p. 92.
- (49) - KOBAYASHI (K.), J. pharm. Soc. Japan, 1952, 72, 1
- (50) - KOVALEV (I. P.) et TITOV (E. V.), Zh. obshch. Khim., 1963, 33 (5), 1670.
- (51) - KRATZL (K.) et KVASNICKA (E.), Monatsh., 1952, 83, 18.
- (52) - KUHN (R.) et LÖW (I.), Ber 1944, 77, 211.
- (53) - LEBRETON (Ph.), Thèse d'Ingénieur-Docteur, Lyon, 1960.
- (54) - LEBRETON (Ph.), PILLON (D.) et PIOLAT (J.), C.R. IX Colloq. Spectrosc. Internat, Lyon, 1961.
- (55) - LEBRETON (Ph.) et CHOPIN (J.), Spectrochim. Acta, 1963, 19, 2099.
- (56) - LOVECY (A.), ROBINSON (R.) et SUGASAWA (S.), J. chem. Soc., 1930, p. 817.
- (57) - MENTZER (Ch.) et FATIANOFF (O.), Actualités de Phytochimie fondamentale, Masson et Cie, Paris, 1964.
- (58) - MOEWUS (F.) et DEULOFEU (V.), Nature, 1954, 173, 218.

- (59) - MURAKAMI (M.) et IRIE (T.), Proc. Imp. Acad. Tokyo, 1935, 11, 229.
- (60) - Organic syntheses, 13, 56.
- (61) - OYAMADA (T.), Bull. chem. Soc. Japan, 1935, 10, 182.
- (62) - PACHECO (H.), C.R. Acad. Sci., 1960, 251, 1077.
- (63) - PACHECO (H.) et GROUILLER (A.), C.R. Acad. Sci. 1962, 255, 3432.
- (64) - PACHECO (H.) et GROUILLER (A.), C.R. Acad. Sci. 1963, 256, 4927.
- (65) - PACHECO (H.), GROUILLER (A.) et HOURFAR (A.), C.R. Acad. Sci. 1964, 259, 402.
- (66) - PACHECO (H.) et BRACHET (A.M.), C.R. Acad. Sci. 1960, 250, 1106.
- (67) - PACHECO (H.), C.R. Acad. Sci., 1960, 251, 1653.
- (68) - PACHECO (H.) et GROUILLER (A.), C.R. Acad. Sci. 1963, 256, 3134.
- (69) - PACHECO (H.) et GROUILLER (A.), Bull. Soc. chim. 1965, p. 779.
- (70) - PILLON (D.), Bull. Soc. chim., 1954, p. 9.
- (71) - RAHMAN (W.) et ILYAS (M.), C.R. Acad. Sci. 1961, 252, 1974.
- (72) - RAHMAN (W.) et ILYAS (M.), J. org. Chem., 1962, 27, 153.
- (73) - RAO (K.V.) et SESHADRI (T.R.), J. chem. Soc., 1947, p. 122.
- (74) - REICHEL (L.) et STEUDEL (J.), Ann. Chem. 1942, 553, 83.
- (75) - REICHEL (L.) et MARCHAND (J.), Ber., 1943, 76, 1132.
- (76) - ROBINSON (R.) et ALLAN (J.), J. chem. Soc. 1924, 125, 2192.
- (77) - ROBINSON (R.) et KALFF (J.), J. chem. Soc. 1925, 127, 181.
- (78) - ROBINSON (R.) et SHINODA (R.), J. chem. Soc., 1925, 127, 1973.
- (79) - ROBINSON (R.) et HEAP (T.), J. chem. Soc., 1926, p. 2336.
- (80) - SAMOKHWALOV (G.I.), SHAKHOVA (M.K.) et PREOBRAZHEN-SKII (N.A.) Dokl. Akad. Nauk. S.S.S.R., 1958, 123, 305.
- (81) - SCHMIDT (O.Th.) et SCHACH (A.), Ann. Chem., 1951, 571, 29.

- (82) - SHMIDT (O. Th.) et KLINGER (G.), Ann. Chem. 1957, 609, 199.
- (83) - SEHGAL (J.M.) et SESHADRI (T.R.), Proc. Indian Acad. Sci., 1952, 36, A, 355.
- (84) - SHAW (B.L.) et SIMPSON (T.H.), J. chem. Soc., 1955, p. 655.
- (85) - SHIMIZU (M.) et OHTA (G.), J. pharm. Soc. Japan, 1951, 71, 1485.
- (86) - SHIMOKORIYAMA (M.), J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 4199.
- (87) - SIMPSON (T.H.) et GARDEN (L.), J. chem. Soc. 1952, p. 4638.
- (88) - SLATER (W.K.) et STEPHEN (H.), J. chem. Soc., 1920, 117, 316.
- (89) - Synthèses organiques, vol. coll. II, 522.
- (90) - THEOULE (R.), Thèse de Docteur-Ingénieur, LYON, 1960.
- (91) - UNDERHILL (E.W.), WATKIN (J.E.) et NEISH (A.C.), Can. J. Biochem. and Physiol., 1957, 35, 219.
- (92) - WADA (E.), J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 4725.
- (93) - WAGNER (J.), Sonderdruck Hoppe - Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie, 1964, 355, 232.
- (94) - WHEELER (T.S.), Record. chem. Progr., 1957, 18, 133.
- (95) - YAMAGUCHI (S.), Nippon Kagaku Zasshi, 1960, 81, 1332.
- (96) - ZEMPLÉN (G.) et BOGNAR (R.), Ber. 1942, 75, 645.
- (97) - ZEMPLÉN (G.) et BOGNAR (R.), Ber., 1942, 75, 1432.
- (98) - ZEMPLÉN (G.) et BOGNAR (R.), Ber., 1942, 75, 1043.
- (99) - ZEMPLÉN (G.), BOGNAR (R.) et SZEGO (L.), Ber., 1943, 76, 1112.
- (100) - ZEMPLÉN (G.), BOGNAR (R.) et MECHNER (J.), Ber., 1944, 77, 99.

TABLE DES MATIERES

=====

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION	1
<u>CHAPITRE I</u>	
SYNTHESE DE GLUCOSYLOXY-7 HYDROXY-5 ET DIGLUCOSYLOXY-5,7 FLAVANONES -	
1.1. Introduction	13
1.2. Comparaison entre les glucosyloxy-4' chalcones synthétisées selon ZEMPLÉN et celles provenant de l'ouverture en milieu alcalin des glucosyloxy-7 flavanones correspondantes	16
1.3. Synthèse de la β D- glucosyloxy-7 hydroxy-5 méthoxy-4' flavanone ou isosakuranine	19
1.4. Synthèse de β D- diglucosyloxy-5,7 flavanones	21
1.5. Synthèse de monoglucosyloxy-7 flavanones à partir des diglucosyloxy-5,7 flavanones	24
1.6. Problème de la formation de diastéréoisomères au cours de la synthèse des monoglucosyloxy-7 et diglucosyloxy-5,7 flavanones	24
1.7. Conclusion	29
Partie expérimentale	31

CHAPITRE II

SYNTHESE DE GLUCOSYLOXY-7 HYDROXY-5 FLAVONOLS A PARTIR DES GLUCOSYLOXY-7 FLAVANONES CORRESPONDANTES.

2.1. Introduction	41
2.2. Principe du procédé de synthèse de glucosyloxy-7 flavonols	44
2.3. Rôle de différents facteurs	45
2.4. Identification des hétérosyloxy-7 flavonols préparés	47
2.5. Conclusion ..	50
Partie expérimentale	53

CHAPITRE III

SYNTHESE DE MONO ET DI-O-METHYL-FLAVONOLS ; ETUDE DE LEURS PROPRIETES SPECTRALES DANS L' ULTRAVIOLET ET L'INFRAROUGE -

3.1. Introduction	59
3.2. Supériorité du radical protecteur benzyle sur le radical benzoyle	61
3.3. Aperçu sur le processus opérationnel d'une condensation "selon ALLAN et ROBINSON"	63
3.4. Synthèse de méthyl-3 flavonols	64
3.5. Synthèse de di-O-méthyl flavonols	65
3.6. Propriétés spectrales et fluorescence dans l'ultraviolet des O-méthyl flavonols synthétisés	66
3.7. Propriétés spectrales dans l'infrarouge	69
3.8. Conclusion et tableaux	71
Partie expérimentale	83

CHAPITRE IV

SYNTHESE DE GLUCOSYLOXY-7 METHYL-3 FLAVONOLS ET DE DIGLUCOSYLOXY-3,7 FLAVONES -

4.1. Introduction	91
4.2. Synthèse de glucosyloxy-flavonols, selon la technique de condensation en milieu alcalin	92
4.3. Synthèse de glucosyloxy-7 méthyl-3 flavonols et de diglu- cosyloxy-3,7 flavones, selon la technique de condensation en présence d'oxyde d'argent.	94
4.4. Identification des composés synthétisés	99
4.5. Conclusion	101
Partie expérimentale	105

CONCLUSION.....	113
SPECTRES INFRAROUGE	118
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	127

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

APPLICATION DE LA RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE A LA
DETERMINATION DE STRUCTURE DES COMPOSES FLAVONIQUES.

Vu :

Les Membres du Jury :

MM. J. COLONGE
J. CHOPIN
H. PACHECO

Président

Membres du Jury

Vu et approuvé :

Le Doyen de la
Faculté des Sciences

J. BRACONNIER.

Vu et accordé le permis d'imprimer :

Lyon, le 4 Juin 1965

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université

P. LOUIS

L M D

99, Av. de Saxe, LYON
Dépôt Légal - Juillet 1965

